

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 32

DE
L'ACTION DE L'INSULINE
SUR L'ÉQUILIBRE AZOTÉ
DU CHIEN NORMAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Décembre 1932

PAR

Jean-Marie-Ernest MOLLARET

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à GRENOBLE (Isère), le 11 mai 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MAURIAC, professeur.....	Président.
		PETGES, professeur.....	Juges.
		AUBERTIN, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 32

DE

L'ACTION DE L'INSULINE SUR L'ÉQUILIBRE AZOTÉ DU CHIEN NORMAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Décembre 1932

PAR

Jean-Marie-Ernest MOLLARET

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à GRENOBLE (Isère), le 11 mai 1909.

Examineurs de la Thèse

{	MM. MAURIAC, professeur.....	Président.
	PETGES, professeur.....	Juges.
	AUBERTIN, agrégé.....	
	JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurq. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique.	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale.	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	N.	Obstétrique	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			
id.			
Clinique dentaire			

MM. { CABANNES (en congé).
BEAUVIEUX (chargé).
N.
GOURDON.
DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PERE
LE DOCTEUR E. MOLLARET
DE GRENOBLE

Qui fut mon premier maître, et dont
la vie, toute faite de travail et de dé-
vouement, est, au seuil de ma carrière
médicale, le meilleur des exemples.

A MA MERE

Ce faible témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES GRANDS-MERES

A MON FRERE AINE
LE R. P. RENÉ MOLLARET S. J.

A MES FRERES — A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES FLUSIN

*Professeur de Chimie à la Faculté des Sciences,
Directeur de l'Institut d'Electro-chimie
et d'Electro-métallurgie de l'Université de Grenoble,
Officier de la Légion d'honneur,*

MADAME GEORGES FLUSIN

A MES BELLES-SŒURS — A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU

A TOUS LES MIENS — A MES AMIS

A MES CAMARADES DE LA MARINE ET DES COLONIES

A MES MAITRES GRENOBLOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TERMIER

*Professeur de Clinique chirurgicale
à l'Ecole de médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BISCH

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

A MES MAITRES DE LA MARINE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

*Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUNAY

*Professeur de Chimie biologique et médicale
à la Faculté de médecine de Bordeaux,
Membre correspondant de la Société de Biologie,
Chef du Laboratoire d'hygiène,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

En remerciement pour nous avoir toujours ouvert les portes de leurs laboratoires et nous avoir prodigué avec une grande bienveillance leurs conseils.

À MONSIEUR LE DOCTEUR M. MOUREAU

*Assistant au Laboratoire de Médecine expérimentale et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chef du Laboratoire de l'Hôpital des Enfants-Assistés
de Bordeaux,
Croix de guerre,*

Pour la bonté et l'indulgence avec lesquelles il nous a toujours accueilli.

À MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. AUBERTIN

*Médecin des Hôpitaux,
Chef des Travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chef de Service à l'Institut Pasteur de Bordeaux,
Croix de guerre,*

Pour l'honneur qu'il nous a fait en nous permettant de travailler pendant deux années sous sa direction et pour l'intérêt et la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignés.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté
de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

En remerciement de son enseignement
clinique et du grand honneur qu'il a
bien voulu nous faire en acceptant la
présidence de notre thèse.

DE

L'ACTION DE L'INSULINE

SUR

L'ÉQUILIBRE AZOTÉ DU CHIEN NORMAL

AVANT-PROPOS

Sur le point de quitter la Faculté de médecine, nous tenons à assurer ici de notre reconnaissance M. le Professeur agrégé E. Aubertin. Nous avons eu l'honneur de travailler pendant deux années sous sa direction au Laboratoire de médecine expérimentale. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et n'a jamais cessé de nous prodiguer avec une grande indulgence ses conseils, pour nous permettre de conduire à bonne fin nos expériences. Dans la rédaction de ce travail, enfin, il nous a inlassablement aidé, et nous le remercions de nous avoir fait profiter de sa haute compétence dans cette étude sur l'insuline. Qu'il veuille bien trouver ici, pour tout ce qu'il a fait pour nous, nos remerciements bien faibles au regard des marques de sympathie qu'il nous a constamment témoignées.

Notre reconnaissance va aussi à M. le Docteur Moureau, qui nous a toujours accueilli avec bienveillance et nous a, en plusieurs circonstances, rendu avec une grande bonté des services pour lesquels nous l'assurons de notre profonde gratitude.

Nous remercions également nos amis le Docteur Henri Boiron, les Docteurs Victor Reynes et Emile Trinquier, préparateurs au Laboratoire de médecine expérimentale, de l'amitié qu'ils nous ont toujours témoignée; quatre années passées à l'Ecole de Santé navale et deux années de travail dans le même laboratoire nous ont permis d'apprécier leur bonté et leur serviabilité. Leur souvenir, malgré l'éloignement où nous tiendra notre carrière, restera toujours dans notre mémoire.

Nos remerciements vont enfin au personnel du Laboratoire, qui s'est toujours montré prêt à nous rendre service.

INTRODUCTION

Le diabète, qui est caractérisé par une perturbation du métabolisme glucidique, s'accompagne souvent de troubles des métabolismes lipidique et protidique. C'est pourquoi, lorsque la thérapeutique se fut enrichie de l'insuline et qu'on eut constaté son action sur les glucides, on chercha si l'hormone pancréatique n'agissait pas aussi sur les deux autres métabolismes.

L'observation clinique ne tarda pas à montrer les heureux effets de l'insuline sur le métabolisme général. Dans les diabètes graves, cette hormone, non seulement diminue l'hyperglycémie, mais supprime la cétonémie et enraye la dénutrition azotée.

Ces faits reconnus, une discussion s'éleva lorsqu'on voulut en expliquer le mécanisme intime. Rapidement on en vint à se demander si l'insuline exerce une action directe sur le métabolisme des lipides et sur celui des protides, ou si elle les règle par l'intermédiaire de son influence sur le métabolisme hydrocarboné.

Logiquement, le diabète, consistant en un désordre du métabolisme des glucides, désordre qui retentit secondairement, en vertu de l'interdépendance des trois métabolismes, sur ceux des lipides et des protides, il est raisonnable de penser que l'insuline, en corrigeant le premier, ramène, du même coup, les deux autres à la normale.

Bien que la plus simple, et sans doute pour cela, cette explication ne fut pas admise par tous. Afin d'éclaircir le mécanisme d'action de l'insuline sur le métabolisme des protides —

le seul dont nous nous occuperons dans ce travail — on porta la question sur le terrain expérimental. Mais les chercheurs, se plaçant à des points de vue différents, obtinrent des résultats divergents, et le problème s'obscurcit davantage.

En 1930, au Congrès français de médecine de Liège, une discussion s'éleva entre le Professeur agrégé Aubertin, de Bordeaux, auteur d'un rapport sur « Quelques indications de l'emploi de l'insuline en dehors du diabète, tirées de l'action eutrophique de cette hormone », et le Professeur Marcel Labbé, de Paris. Etudiant le mécanisme d'action de l'insuline dans les cures d'engraissement, le Professeur agrégé Aubertin émit l'hypothèse que cette hormone permet une fixation d'azote, en augmentant le rôle d'épargne joué normalement par les hydrates de carbone vis-à-vis des protides. Le Professeur Labbé opposa alors à cette thèse essentiellement physiologique une opinion qui rallia, d'ailleurs, bien peu de suffrages. Pour lui, l'action de l'insuline serait triple et s'exercerait, à la fois et directement, sur chacun des trois métabolismes.

Afin de donner à son hypothèse une confirmation expérimentale, le Professeur agrégé Aubertin nous chargea d'entreprendre, sous sa direction, une série d'expériences, dont le présent travail est le résumé et la conclusion.

Sans vouloir présumer de l'importance de nos recherches, nous croyons apporter à cette question quelques précisions intéressantes, qui nous permettent d'expliquer les résultats si divers des expérimentateurs et de comprendre le mécanisme d'action de l'insuline sur le métabolisme azoté.

CHAPITRE PREMIER

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE — EXPOSE DE LA QUESTION

Au cours de la revue que nous allons entreprendre des travaux publiés sur la question « insuline et métabolisme azoté », nous exposerons simplement les observations cliniques et les expériences de laboratoire, nous réservant d'en faire plus loin la critique, après la publication des résultats de nos recherches.

I. — Observations cliniques.

A. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LES TROUBLES DU MÉTABOLISME AZOTÉ DANS LE DIABÈTE GRAVE.

Dès 1922, Fitz, Murphy et Grant [21] rapportèrent plusieurs cas de diabète traités par l'insuline. Chez certains malades, ils ont étudié, en même temps que le métabolisme hydrocarboné, le métabolisme azoté.

Les résultats du tableau IV concernent un malade qui présentait une déperdition azotée de 3 g. 81 par jour; 20 unités d'insuline ramenèrent le déséquilibre à 1 g. 15, et, après quelques jours de traitement, ce sujet fixa 2 g. 26, puis 3 g. 98 d'azote.

Le tableau VIII, en ce qui nous intéresse, peut se résumer ainsi :

21-27 janvier 1923 : Le malade non soumis à l'insuline absorbe 242 grammes de protides, soit 33 g. 92 de N.

Il élimine 70 g. 93 de N; le déficit est donc de 37 g. 01.

28 janvier-3 février 1923 : 293 grammes de protides sont absorbés par le malade, soumis à l'insuline. Ces 293 grammes représentent 46 g. 88 de N. Le malade n'élimine plus que 42 g. 65, soit une fixation de 4 g. 23.

Ces auteurs ont attiré l'attention sur le fait que l'insuline semble influencer le catabolisme des protides dans le diabète, rendant l'organisme capable d'emmagasiner l'azote, au lieu d'en excréter une quantité égale ou supérieure à la quantité ingérée.

Vers la même époque, Wilder et Boothby [69] publièrent des observations de diabétiques dont le bilan azoté fut calculé.

Chez les malades atteints de dénutrition, l'insuline arrêta la désassimilation azotée; le bilan, de négatif, devint positif. Il semble que, dans ces observations, plus la dose d'insuline était élevée, plus, par conséquent, la glycosurie diminuait et plus le sujet fixait de N (V. tableau V, p. 719).

Les observations de Olmstead et Kahn [58] parlent dans le même sens. L'équilibre azoté, rompu chez leurs malades, se rétablit avec rapidité sous l'influence de l'insuline, même dans les cas les plus graves.

Deux de leurs malades perdaient de 0 g. 5 à 2 grammes de N par jour. Dès le premier jour du traitement par l'insuline, le bilan azoté, de négatif, devint positif. Dès qu'on cessait l'insuline, l'équilibre azoté se rompait à nouveau.

Villa [65] a fait des constatations analogues et a noté que, non seulement l'insuline rétablit l'équilibre azoté, mais qu'elle provoque parfois une rétention de N.

Gelera [23] a étudié l'équilibre azoté de 15 diabétiques. Chez 6 malades diabétiques avec dénutrition, il a obtenu le retour rapide à l'équilibre et même un gain de protides; en même temps, le poids de ces malades augmenta.

Marcel Labbé [39], [40], Marcel Labbé, Fl. Nepveux et Lambru [44] ont rapporté deux cas de diabète où l'influence de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté fut d'une évidente netteté.

Dans un cas de diabète grave parvenu à un degré extrême de cachexie, Labbé a observé une déperdition azotée de 2 g. 47 par jour, remplacée, après huit jours de traitement à l'insuline, par une fixation de 5 g. 19 et de 7 g. 10 de N par jour.

Dans un autre cas de diabète grave, avec dénutrition et acidose, traité avec 20 u. d'insuline par jour, le métabolisme azoté fut complètement rétabli en l'espace de deux mois.

« L'insuline, dit Labbé, est la véritable médication du trouble du métabolisme azoté. Elle supprime la dénutrition azotée... et rétablit le métabolisme azoté dans son intégrité. »

A la suite de ces publications, les auteurs précédents essayèrent d'expliquer le mécanisme de cette influence de l'insuline. M. Labbé fait remarquer qu'il existe dans le diabète, à un degré plus ou moins élevé il est vrai, des troubles des trois métabolismes. Ceux-ci ne sont pas réparés avec la même rapidité par l'insuline. « Le trouble du métabolisme azoté est généralement le plus lent à disparaître; il faut plusieurs semaines, et parfois plusieurs mois, pour que l'ami-noacidurie cesse et pour que l'équilibre azoté du sang revienne à la normale. » « Cette indépendance de l'évolution des troubles du métabolisme au cours du diabète est la preuve que ces troubles ne se produisent point par l'intermédiaire du défaut d'utilisation des hydrocarbonés, comme certains auteurs l'avaient prétendu, mais résultent directement de l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas. »

Alboukrec [1], élève de M. Labbé, étudiant, dans sa thèse, l'action comparée de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone, des albumines et des graisses, déclare qu'à aucun moment, dans ses recherches, il n'a trouvé une dépendance quelconque entre les différents faits relevés pouvant permettre d'établir un rôle prépondérant des hydrates de carbone dans l'amélioration du métabolisme des albumines et des graisses. Il ne voit pas pourquoi, puisque l'on

reconnaît à la sécrétion externe du pancréas trois fonctions, on n'admettrait pas trois principes dans la sécrétion interne.

D'après les recherches de Hammet, de Laudat et de Fl. Nepveux, le rapport azotémique chez un individu sain varie de 48 à 50 p. 100. Dans le diabète léger, ce rapport est normal; il s'abaisse, au contraire, dans les diabètes graves. M. Labbé, Fl. Nepveux et A. Hiernaux [43] rapportent 13 cas dans lesquels le rapport azotémique variait de 15,8 à 36 p. 100.

Chez 12 malades sur 13, le trouble du métabolisme azoté fut amélioré, et l'examen du sang montra un relèvement du rapport azotémique, tantôt complet (dans 7 cas, il monta au-dessus de 40 p. 100), tantôt incomplet (dans 4 cas, il atteignit 33 à 36 p. 100); dans le douzième cas, il passa de 19,4 à 28 p. 100.

Ces auteurs ont noté qu'il fallait un traitement plus prolongé pour rétablir le métabolisme azoté que pour faire cesser l'acidose, et M. Labbé a tiré de ce décalage entre la correction de l'acétonémie et celle du métabolisme azoté un argument en faveur d'une action spécifique de l'insuline sur chacun des trois métabolismes.

L'insuline agit aussi sur les troubles de l'azotémie chez d'autres malades que les diabétiques.

Paulesco [58 bis], en 1921, avec sa « Pancréine », obtint une diminution du taux de l'urée du sang et de l'urée urinaire.

Mac Leod et Allan [49] constatèrent expérimentalement que les injections intraveineuses d'insuline provoquaient une diminution, plus ou moins marquée, de l'excrétion azotée, portant notamment sur l'urée.

Staub [64 bis] ne constata jamais pourtant chez ses malades, avec cet extrait, de diminution ni de l'urée, ni de l'azote résiduel, ni de l'azote total du sang.

Ch. Flandin [21 bis] précisa que l'injection d'insuline, à doses convenables, à des animaux normaux, fait baisser le sucre du sang sans en faire varier les autres constituants

chimiques, tels que l'urée. « Si, au contraire, on injecte de l'insuline à des sujets en état d'hyperazotémie ou d'hypercholestérinémie, on obtient un abaissement marqué de l'urée et de la cholestérine. »

Dans le même ordre d'idée, A.-C. Marie [49 bis] a vu baisser, sous l'effet de l'insuline, le taux de l'urée sanguine, élevé par l'injection d'adrénaline.

L'insuline n'agit pas seulement sur le métabolisme des protides en supprimant l'hyperélimination azotée. Dans le diabète avec dénutrition, on observe, en effet, à côté d'un trouble quantitatif de ce métabolisme, se traduisant par un déséquilibre azoté, un trouble qualitatif consistant en une abondante élimination par les urines de déchets protéiques insuffisamment transformés.

C'est ainsi, par exemple, que dans les diabètes graves, on décèle une aminoacidurie. Mies ⁽¹⁾ trouva de la tyrosine, Mohr ⁽²⁾ de la glycine et de la tyrosine; von Jaksch ⁽³⁾, Galambos et Tauss ⁽⁴⁾, Löffler ⁽⁵⁾, Cammidge ⁽⁶⁾, Labbé et Bith ⁽⁷⁾ relevèrent de fortes quantités en amino-acides dans les urines.

Gelera [23] signala que l'insuline fait disparaître dans l'urine ces déchets anormaux.

Wiechmann [68] observa aussi que l'insuline supprime l'excrétion des acides aminés, et parallèlement l'hyperamoniurie.

Les cliniciens sont donc unanimes à reconnaître l'heureuse influence de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté. La discussion commence seulement lorsqu'il s'agit d'expliquer le mécanisme de cette action.

(1) *Munch. med. Wochenschr.*, 1894, n. 34.

(2) Cité par M. Labbé, *Le diabète sucré*, Masson, Paris, 1920.

(3) Id., *ibid.*

(4) *Z. Klin. Med.*, 1913, 77, 14; 1914, 80, 381.

(5) *Ibid.*, 1913, 78, 483.

(6) *Lancet*, 1913, II, 1319.

(7) *Presse médicale*, 1913, 21, 698; *Progrès médical*, 1911, 48, 381.

B. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LES TROUBLES
DU MÉTABOLISME AZOTÉ OBSERVÉS EN DEHORS DU DIABÈTE.

L'heureuse action de l'insuline sur les syndromes cachectiques liés au diabète conduisit les cliniciens à tenter cette thérapeutique dans les états de dénutrition. C'est ainsi que plusieurs auteurs employèrent l'insuline pour enrayer le déséquilibre azoté que l'on observe dans certaines maladies de foie et dans certains états d'hyperthyroïdie.

M. Labbé et Fl. Nepveux [42] rapportèrent un cas d'insuffisance hépatique fonctionnelle caractérisée par de la glycosurie, de l'acétonurie, de l'urobilinurie, de la cholalurie, avec une dénutrition azotée considérable, « véritable diabète azoturique ».

Avec un régime de 78 grammes d'albumine ($N = 12$ g. 4), l'élimination azotée fut de 31 g. 2, soit une perte de 18 g. 8 par jour. Malgré un régime convenable, la déperdition de N ne fut pas enrayerée. Après absorption de 103 grammes d'albumine équivalant à 27 grammes d'urée, le sujet en élimina 40 grammes.

Grâce à une cure d'insuline (10 à 40 u.), le poids cessa de baisser, en même temps que le métabolisme azoté redevenait normal. Le bilan azoté fut successivement de $- 1,6$; $+ 3,8$; $+ 1,4$; $+ 0,22$; $+ 1$; $+ 0,44$.

Ce sujet, atteint de dénutrition azotée coexistant avec un trouble de la glycorégulation, a donc, sous l'influence de l'insuline, récupéré une partie de l'azote perdu auparavant, ainsi que ses albumines tissulaires.

D'une façon générale, Klein et Holzer [33] observèrent que, chez les hépatiques, l'insuline exerce une action bienfaisante, non seulement sur le métabolisme hydrocarboné et sur celui de l'eau, mais encore sur celui de la bilirubine, sur l'équilibre acide-base, sur le métabolisme azoté, comme aussi sur l'excrétion ammoniacale.

Bizokami [9] étudia l'influence de l'insuline sur le métabolisme des protides, dans la maladie de Basedow et les hyperthyroïoses. Il en rapporte 3 cas qui s'accompagnaient

de glycosurie et d'une diminution de la tolérance au sucre. Après dix jours de traitement à l'insuline, le métabolisme azoté se trouva ralenti, ce qui diminua notablement l'élimination de CO_2 , de NH_3 et de la créatinine. Outre l'amélioration de certains malaises (tremblement, sudation, etc.), ces malades augmentèrent de poids.

Cette influence favorable de l'insuline ne s'observa pas chez les sujets dont la tolérance aux hydrates de carbone n'était pas diminuée. Il semble donc que les modifications du métabolisme azoté furent bien dans ces cas secondaires à celles du métabolisme hydrocarboné. En effet, lorsque ce dernier était intact, le métabolisme des protides n'était pas influencé.

De bonne heure, on essaya la thérapeutique insulinienne dans les états dystrophiques du nourrisson (4).

Quelques résultats heureux furent obtenus, dans l'hypothrepsie surtout, notamment par Pittfield [59], Marriot [50], Banu, Negresco et Heresco [7], Barbour [8], Nobécourt et Levy [57], Lesnée et Dreyfus-Sée [46]..., etc.

Chez l'enfant qui n'assimile plus la nourriture qu'il ingère, l'insuline agirait en rendant à nouveau possible l'utilisation des aliments; « elle exerce, dit Roi [63], une action frénatrice sur le processus de désassimilation des cellules, excite la reconstitution et la régénération de leur protoplasme décomposé. De plus, elle agit en augmentant la consommation des hydrocarbonés, qui sont transformés en graisses de réserve, et en diminuant en même temps la consommation des protides et des graisses. »

Pour Lesnée et Dreyfus-Sée [46], l'insuline agirait de même dans l'athrepsie, en favorisant l'assimilation des hydrates de carbone, et par là permettrait une meilleure utilisation des aliments gras et des albuminoïdes.

Les troubles de la nutrition, dans l'athrepsie et l'hypo-

(4) Pour l'étude d'ensemble et la bibliographie de la question, consulter E. Aubertin [3].

threpsie sont, en réalité, très complexes. Ils consistent, d'ailleurs, autant en des troubles de la digestion qu'en des troubles de l'assimilation. Aussi, à côté de quelques cas heureux obtenus dans le traitement de cette affection par l'insuline, on eut un nombre d'échecs beaucoup plus considérable. Cela prouve que l'insuline n'est pas une panacée universelle et ne peut suppléer à toutes les déficiences de la nutrition ⁽¹⁾.

L'emploi de l'insuline dans les états de dénutrition chronique de l'adulte donna des résultats meilleurs, et, à l'heure actuelle, les cures d'engraissement par l'insuline associée à une forte ration hydrocarbonée sont communément employés par les médecins ⁽²⁾.

Falta [19], qui préconisa cette thérapeutique des états de maigreur en 1923, y fut amené par une conception qu'il défendait depuis 1913. « Cet auteur, dit M. Aubertin [3], avait été frappé du rôle joué par les hydrates de carbone dans les cures d'engraissement, qui s'effectuent difficilement avec un régime constitué uniquement de graisses et de protéines. Dans le diabète grave, d'ailleurs, les troubles du métabolisme hydrocarboné n'entraînent-ils pas une fonte des albumines et des graisses ? Or, dans le diabète, il y a insuffisance de la sécrétion insulaire. Inversement, lorsqu'il y a excès de cette dernière, il doit y avoir augmentation de la mise en réserve des hydrates de carbone, et, par contre-coup, des protéines et des graisses : il y a obésité d'origine pancréatique. »

Pour vérifier son hypothèse, Falta traita trois sujets très maigres avec des quantités importantes d'insuline. En quelques semaines, l'un d'eux augmenta de 9 kilos, l'autre de 6 kg. 500 et le troisième de 5 kg. 700.

Après lui, et dans presque tous les pays, la méthode se propagea. En France, Moutier [54], Feissly [20], Max Lévy [47], Ichok [29], Azerad [6], Morin et Bouessé [53], Wolf [71],

(1) Cf. Aubertin et Mollaret, *C. R. Soc. biol.* 1932, 110, 383.

(2) Pour l'étude d'ensemble et la bibliographie complète de la question, consulter E. Aubertin [3].

Mignot [34], publièrent des résultats semblables, en apportant toutefois quelques précisions.

Cet engraissement sous l'influence de l'insuline s'explique par une amélioration du métabolisme général, par une hydratation des tissus, et aussi par un rétablissement de l'équilibre azoté, très souvent rompu chez ces sujets amaigris, que ce soient des surmenés, des sous-alimentés, des malades du tube digestif ou des hépatiques.

Feissly [20], étudiant le mécanisme des cures d'engraissement par l'insuline, voulut se renseigner sur l'évolution du métabolisme azoté au cours de ce traitement. Il soumit un sujet à un régime d'épreuve rigoureusement pesé (régime d'épreuve de Marcel Labbé), dont les éliminations urinaires moyennes étaient bien déterminées; il vit que le bilan azoté, légèrement négatif avant l'institution de la cure, était devenu légèrement positif sous l'influence de celle-ci :

N avant la cure : — 2,3; — 0,9; — 2,4.

N pendant la cure : + 2,4; + 1,3; + 1,4.

Malgré ces faits cliniques en faveur de l'action eutrophique de l'insuline, H. Labbé [36], s'appuyant sur des expériences que nous analyserons plus loin, crut pouvoir, en 1926, exprimer, en ces termes, sa pensée sur cette question : « Peut-être, quand les conditions d'innocuité du traitement seront bien établies, l'insuline pourra-t-elle avantageusement devenir, aidée d'un régime appauvri, une médication d'amaigrissement... Au contraire, la possibilité d'arriver à un engraissement stable avec l'insuline nous paraît plus obscure et plus problématique. »

L'avenir s'est chargé de montrer combien cette conclusion était aventureuse. S'il est permis, en effet, d'attendre avec confiance l'avènement des cures d'amaigrissement par l'insuline, on n'a pas le droit de parler de l'engraissement par cette hormone comme d'une possibilité obscure et problématique. L'observation clinique de chaque jour s'inscrit en faux contre ce scepticisme.

II. — Travaux expérimentaux.

Si les cliniciens sont d'accord au sujet de l'influence de l'insuline sur les perturbations du métabolisme azoté, il n'en est pas de même des expérimentateurs qui ont étudié sur l'animal l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté; et, lorsqu'on passe en revue leurs travaux, on est frappé de rencontrer tant de différences entre les résultats obtenus.

A. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR L'ÉQUILIBRE AZOTÉ DE L'ANIMAL DÉPANCRÉATÉ.

L. Hédon [27] rapporta le cas d'un chien dépancraté, chez qui l'insuline supprima bien la glycosurie, mais ne ramena pas les échanges gazeux à un taux normal. La perte de poids de l'animal ne fut pas influencée, non plus que l'excrétion de N, qui, chez l'animal diabétique, est le double de la normale.

Dans une nouvelle note, E. et L. Hédon [28] apportèrent quelques précisions à la précédente. L'expérience citée plus haut concernait un animal nourri exclusivement de viande. Dans d'autres expériences, ils virent que, par un traitement insulinique suffisamment prolongé, associé à une alimentation convenable, renfermant des hydrates de carbone, un chien diabétique peut être remis dans un état de nutrition absolument normal à tous les points de vue, aussi longtemps que dure ce traitement.

B. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR L'ÉQUILIBRE AZOTÉ DU CHIEN PHLORIDZINÉ.

Au cours d'une expérience faite sur un chien phloridziné, Nash [33] signala une augmentation du N urinaire après injection d'insuline, phénomène qu'il attribua à l'hypoglycémie.

Ce résultat est tout différent de ceux obtenus par d'autres expérimentateurs. « Tous les auteurs, en effet, sont d'accord

pour dire que — chez l'animal phloridziné — l'excrétion de N dans l'urine est très diminuée sous l'influence de l'insuline » (Aubertin [2]).

Par la suite, Nash [56] se rangea à l'opinion de la majorité et expliqua l'heureux effet de l'insuline sur l'excrétion azotée urinaire du diabète phloridzique, par une action directe et spécifique sur les hydrates de carbone, dont la meilleure utilisation entraîne une économie d'albuminoïdes.

C. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME AZOTÉ NORMAL.

C'est en expérimentant sur l'animal normal que les auteurs obtinrent les résultats les plus variables. Les uns virent que l'insuline augmentait l'excrétion azotée, les autres qu'elle la diminuait, d'autres enfin, plus perspicaces, constatèrent que les résultats obtenus dépendaient des conditions dans lesquelles on se plaçait, l'état de nutrition de l'animal en expérience étant le facteur principal à considérer.

a) Auteurs ayant conclu à une diminution de l'excrétion azotée sous l'influence de l'insuline.

Peu après la découverte de l'insuline, les expérimentateurs américains Mac Leod et Allan [49], Blatherwick, Bell, Hill⁽¹⁾ attribuèrent à cette hormone une action d'épargne vis-à-vis des protides, action se traduisant par une diminution de l'excrétion azotée.

Kudrjawzewa [34], afin de se rendre compte de l'action de l'hypoglycémie insulinique sur le métabolisme azoté, fit des expériences sur des lapins.

Dans ces expériences, l'excrétion de N urinaire baissa constamment, parfois jusqu'à la moitié du taux noté avant l'administration de l'insuline, et cela malgré une alimentation normale. Cet auteur releva aussi une diminution considérable de l'excrétion de la créatinine.

(1) Cités par E. Aubertin [2].

Ces résultats amenèrent Kudrjawzewa à conclure que l'insuline augmente l'aptitude des cellules à utiliser les hydrates de carbone le mieux possible, et par là sauve de la « ruine » les substances albuminoïdes de l'organisme qui abaisse au minimum leur consommation.

Chez des individus normaux, mis à un régime fixe ou au jeûne, Janney et Shapiro [30] ont trouvé que l'insuline associée au glucose provoque une mise en réserve des protides plus forte que le glucose seul.

Le N total urinaire fut ramené en douze jours de la moyenne de 10 g. 83 à 10 g. 58 par le glucose, et à 9 g. 36 par l'insuline et le glucose.

Le N uréique et le N non protéinique du sang, non influencés par le glucose seul, baissèrent lorsqu'on associa le glucose et l'insuline. Ces auteurs enregistrèrent une diminution de 8,3 p. 100 pour le N uréique et de 5,4 p. 100 pour le N non protéinique.

Goldblatt et Ellis [25], voulant saisir le mécanisme de l'augmentation de poids, lors des cures insuliniques, entreprirent des expériences sur des rats blancs.

Ayant soumis des animaux à des injections « subconvulsivantes » d'insuline, ils virent que le catabolisme des protides était peu influencé. Un animal, ayant présenté des accidents hypoglycémiques, reçut *per os* une solution de sucre; il y eut, dans ce cas, une baisse très accentuée de l'excrétion azotée.

Des animaux soumis à un régime composé uniquement de graisse sans azote ne présentèrent ni gain, ni perte de N à la suite d'injections d'insuline.

Ces auteurs concluent que l'action de l'insuline semble limitée au métabolisme des graisses ou des hydrates de carbone, ou des deux à la fois, et que le métabolisme des protides est diminué en faveur d'une augmentation de celui des glucides.

b) *Auteurs ayant conclu à une augmentation de l'excrétion azotée sous l'influence de l'insuline.*

Collazo et Händel [13] semblent avoir, les premiers, étudié l'influence de l'insuline sur l'excrétion azotée chez l'animal normal. Ils constatèrent que cette excrétion est assez considérable vingt-quatre heures après l'injection. Malheureusement, ils ne publièrent ni le protocole, ni les résultats de leurs expériences.

Pour eux, l'insuline non seulement augmente la combustion du sucre, mais intervient dans les processus d'oxydation cellulaire en bloc, et les accélère; d'où élévation de la combustion des matières azotées, et, par là, augmentation de l'excrétion de l'azote. Ils étayèrent leur hypothèse sur les expériences de Ahlgren (1), qui plaident en faveur de cette activation des oxydations.

Chez les lapins à jeun, Hawley et Murlin [26] notèrent une augmentation du métabolisme des protides, pendant les deux premières heures qui suivaient l'administration d'insuline.

Parmi les travaux qui ont précédé le nôtre, ceux de Henri Labbé et de ses élèves, Theodoresco et Courtine, nous intéressent plus directement, car ils ont trait à l'influence de l'insuline sur l'équilibre azoté du chien normal.

Dans une communication à l'Académie de médecine, en juin 1924, H. Labbé [35] donne les conclusions d'expériences dont il ne publie ni le protocole, ni les résultats.

Nous apprenons simplement que des chiens en équilibre azoté présentèrent une déperdition d'azote à la suite d'injections d'insuline. Ce phénomène fut très sensible avec 0,6 unité physiologique par kilo de poids du corps et s'intensifia pour une dose double; il serait moins sensible chez les sujets recevant une ration suffisante et normalement équilibrée en albumines, graisses et hydrates de carbone; très accusé, au con-

(1) *Skand. Arch. f. physiol.*, 1923, 44.

traire, lorsqu'on remplace, dans la ration, les hydrates de carbone par des graisses.

Cet auteur s'étonne de ce que l'insuline, qui semble améliorer les échanges azotés pathologiques, perturbe la nutrition azotée normale. Son action sur l'organisme sain lui paraît, d'ailleurs, « la plus conforme à ce qu'on pouvait attendre de son activité physiologique ». « L'insuline, dit-il, quel que soit son mode d'action, direct ou indirect, détruit rapidement les réserves hydrocarbonées de l'organisme, et abaisse le taux de circulation de ces substances. Dans ces conditions, l'épargne habituelle des protéines ne peut plus se produire. »

Bien que cette hypothèse soit conforme à ce que la physiologie nous apprend touchant l'interdépendance des trois métabolismes, H. Labbé conclut que « l'insuline, médicament très actif, n'agit pas exclusivement sur le métabolisme des hydrates de carbone. Nous avons établi, dit-il, que cette substance peut se conduire comme un accélérateur énergique des échanges azotés ».

Dans une communication à l'Académie des sciences, en 1925, H. Labbé et Theodoresco [37] revinrent sur les expériences précédentes, et donnèrent, cette fois, quelques détails.

Trois chiens furent mis au régime suivant : 110 grammes de viande grasse désossée et 100 grammes de pain par vingt-quatre heures. Ils pesaient environ 8 kilos, et reçurent de 15 à 45 u. d'insuline.

Pour le chien n° 1, la moyenne des chiffres de N total urinaire passa de 2 g. 73 avant l'injection d'insuline à 3 g. 84 après elle, puis retomba à 3 g. 46.

Pour le chien n° 2, elle fut de 3 g. 29 avant l'insuline, et de 4 g. 12, après elle.

B.-E. Courtine [46], dans sa thèse, qui constitue le travail le plus important fait jusqu'ici sur la question, est arrivée aux mêmes conclusions que les auteurs précédents.

Trois chiens furent mis à un régime d'équilibre. Deux reçurent tous les trois jours 15 u. d'insuline, le troisième servit de témoin. Après vingt-quatre jours d'expérience, tous, même

le chien témoin, furent en déséquilibre azoté : perte de 33 p. 100 et de 17 p. 100 de N pour les insulinés, de 11 p. 100 pour le témoin.

Avec un régime riche et des injections de 40 u. pour l'un et de 30 u. pour l'autre, pratiquées tous les trois jours, la perte fut de 14 p. 100 pour le premier, de 12 p. 100 pour le second, contre un gain de 8 p. 100 pour le témoin.

Avec un régime d'hypoalimentation et des doses de 30 u. pour l'un et de 20 u. pour l'autre, ils perdirent respectivement 132 et 161 p. 100 de N, le témoin n'en perdant que 42 p. 100.

En laissant les chiens aux mêmes doses d'insuline, mais en augmentant progressivement les rations, Courtine trouva encore des pertes de N de 182 et 161 p. 100 pour les insulinés, et de 44 p. 100 pour le témoin.

*c) Auteurs ayant obtenu des résultats variables
suivant les conditions d'expérience.*

Sokley et Allan [64], étudiant l'influence de l'insuline sur l'excrétion azotée du chien normal à jeun, virent que celle-ci augmentait nettement dans les six heures qui suivaient l'injection. L'augmentation fut en moyenne de 20 p. 100. Dans un cas, l'excrétion fut doublée.

Après la sixième heure, l'excrétion de N baisse graduellement et, en fin de compte, l'excrétion des vingt-quatre heures est plus faible qu'en temps normal. Au total, l'insuline joue donc un rôle d'épargne vis-à-vis des protides.

De son côté, Wada [66], recherchant l'action de l'insuline sur le quotient urinaire $\frac{C}{N}$ du lapin, vit que ses variations étaient dues aux variations de l'excrétion azotée.

Chez un lapin recevant 2 u. d'insuline deux fois par jour, l'excrétion azotée s'éleva sous l'influence de l'hormone. Chez un autre, recevant 1 u. deux fois par jour, l'excrétion, au contraire, diminua. Enfin, chez un lapin qui recevait 30 grammes de sucre par kilo et 4 u. d'insuline, il se produisit une

épargne importante de N. Lorsque cet animal recevait 6 ou 8 u., il y avait, au contraire, augmentation de l'excrétion azotée.

Il semble donc que, selon la dose employée, l'insuline augmente ou, au contraire, diminue le métabolisme des protides.

Milhorat et Chambers [52], enfin, n'observèrent pas toujours une augmentation de l'azote urinaire après l'injection d'insuline. Pensant que l'état de nutrition des animaux pouvait avoir une influence sur cette action de l'insuline, ils entreprirent des expériences sur des chiens qui avaient été soumis à des périodes variables de jeûne. Ils virent que, dans ces conditions, l'injection d'insuline produit une élévation de l'excrétion azotée.

Ces auteurs notèrent aussi l'action d'épargne exercée vis-à-vis de l'azote par les hydrocarbonés administrés périodiquement pendant une période de jeûne.

III. — Conclusions.

S'il est nettement établi que l'insuline, dans les conditions où elle est employée en clinique, combat et supprime les troubles du métabolisme azoté des diabétiques et de certains malades en état de dénutrition, il paraît difficile, après la lecture des travaux expérimentaux entrepris pour rechercher son influence sur le métabolisme protidique, de conclure à l'action qu'exerce cette hormone sur l'équilibre azoté.

Les expérimentateurs, nous l'avons vu, qu'il s'agisse de chien dépancréaté ou phloridziné, ou qu'il s'agisse d'animal normal, ont répondu de façons différentes sur ce sujet :

— pour les uns, l'insuline n'exerce aucune action sur le métabolisme azoté;

— pour les autres, elle permet une fixation d'azote;

— pour d'autres, au contraire, en accélérant la dégradation des protides alimentaires, elle détermine une faim non

assouvie d'azote, et entraîne la destruction des protides tissulaires. Dans ce cas, l'insuline détermine la rupture de l'équilibre azoté.

Comme on le voit, l'accord ne règne pas ici, entre la clinique et l'expérimentation. La raison doit en être que les conditions d'observation ne sont pas les mêmes dans les deux cas :

a) En clinique, l'insuline fait merveille sur les troubles azotés; mais son mode d'emploi ne varie guère. Les doses d'insuline et la teneur du régime en hydrates de carbone sont, en effet, toujours proportionnelles et équilibrées. Les conditions dans lesquelles on administre l'hormone étant les mêmes, les résultats sont fixes.

b) En expérimentation, au contraire, on n'a pas la même fixité dans les conditions d'expériences. Ici, en effet, les questions de doses d'insuline, de régime, de nutrition des animaux, ont varié. Il s'agit donc de savoir dans quel sens ces variations dans les conditions d'expérience entraînent des variations dans les résultats.

Le but que nous nous sommes proposé dans ce travail est d'essayer de discerner les raisons des divergences qui séparent les auteurs sur la question de l'influence qu'exerce l'insuline sur le métabolisme azoté.

Par là, nous espérons arriver à une conclusion plus précise sur la valeur et le sens de l'action de cette hormone, et aussi sur le mécanisme par lequel elle s'exerce.

Afin de ne pas compliquer le problème, nous ne nous sommes adressé qu'à des animaux normaux. Nous pensons que les résultats que nous avons obtenus doivent pouvoir s'appliquer aussi au cas des organismes diabétiques ou en état de dénutrition azotée.

Toutefois, il est possible qu'il y ait, à ce point de vue, des différences dans la sensibilité des organismes à l'action de l'insuline.

C'est ainsi que cette hormone, toutes choses étant égales par ailleurs, semble exercer une action plus importante de

fixation d'azote chez les organismes en état de dénutrition azotée que chez les organismes normaux. Mais il ne paraît y avoir là qu'une question de grandeur des phénomènes, dont le mécanisme intime doit vraisemblablement être toutefois le même.

Pour rechercher l'influence de l'insuline sur le métabolisme azoté, certains auteurs ont étudié l'action de cet extrait sur la teneur du sang en acides aminés, d'autres sur l'azotémie, d'autres sur l'excrétion de l'urée.

Il nous a semblé que, avant d'étudier les actions de détail exercées par l'insuline dans le métabolisme des protides, il fallait, d'abord, essayer de préciser les modifications globales de l'équilibre azoté sous l'influence de cette hormone. Connaissant, d'une part, les quantités de N ingérées, et, d'autre part, celles de N excrétées, on est à même de déceler ainsi les moindres variations du bilan azoté.

C'est dans ce but que nous avons entrepris les expériences que nous allons maintenant relater.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

Nous allons décrire, en détail, dans ce chapitre, la technique générale de nos expériences, dans l'espoir que, ayant la possibilité de nous suivre pas à pas dans nos recherches, le lecteur puisse se rendre compte que nous avons eu le souci constant d'éliminer les nombreuses causes d'erreur que rencontre à tout instant l'expérimentateur.

§ 1. — Animal d'expérience.

Nous avons choisi le chien, étant donnée la maniabilité parfaite de cet animal. La possibilité que l'on a de lui donner une alimentation semblable à celle de l'homme permet d'appliquer à ce dernier, sans trop de risques, les conclusions tirées de l'observation du premier.

§ 2. — Composition des régimes.

Nos chiens furent mis à des régimes contenant des hydrates de carbone, des protides et des graisses. Les corps gras étaient représentés par une graisse végétale (végétaline), dépourvue d'azote (la graisse animale contient de 0 g. 5 à 1 gramme p. 100 d'albumine). Les protides étaient fournis par la viande et le pain.

Un soin tout spécial fut apporté au choix de la viande. Pour des raisons économiques, nous nous sommes servi de viande de cheval et, afin que la teneur en N variât le moins possible, nous avons toujours utilisé de la chair musculaire venant de la même région anatomique : le cou. Nous obtenions ainsi de la viande maigre, que nous débarrassions soigneusement de ses aponévroses.

Dans nos premières expériences, nous avons utilisé, au lieu de pain, des biscuits secs contenant 72 p. 100 d'hydrates de carbone (1) et présentant une teneur fixe en protides.

Par la suite, nous avons dû avoir recours à du pain. Le degré d'humidité faisant varier le poids du pain et, par suite, son pourcentage en protides et en glucides, nous prélevions, au début de chaque semaine, dans des pains cuits depuis quarante-huit heures, les rations que nous devions donner chaque jour, pendant ce laps de temps, à nos animaux. Le dosage des glucides dans le pain révéla une teneur moyenne de 52 p. 100 d'hydrates de carbone.

Avant de commencer nos expériences, nous avons dosé l'azote de plusieurs échantillons de viande et de pain. Par la suite, nous avons, à différentes reprises, pratiqué des dosages de contrôle en cours d'expérience. Les plus grandes variations observées d'un échantillon à l'autre ne dépassèrent jamais, tant pour la viande que pour le pain, 5 centigrammes de N p. 100.

Chaque jour, nous procédions nous-même à la pesée minutieuse des aliments et à leur préparation, afin qu'aucune main étrangère, tantôt trop lourde, tantôt trop légère, ne risquât d'amener quelque erreur dès le premier temps de nos expériences.

Avec ces aliments on préparait chaque jour la soupe des animaux. Pour cela, dans 1 litre à 1 l. 5 d'eau, on faisait bouillir pendant cinq minutes la viande et la végétaline, puis on ajoutait les biscuits ou le pain.

§ 3. — Les excreta.

Nos animaux ne recevaient qu'un repas par jour, vers 11 heures. A ce moment, on recueillait leurs excreta. Les chiens étaient maintenus dans des cages spéciales, étanches, munies d'un dispositif pour l'écoulement des urines. On mesurait, chaque matin, le volume de celles-ci, représentant les urines des vingt-quatre heures; puis on en prélevait quelques centimètres cubes pour le dosage immédiat de l'azote.

(1) Dosages pratiqués par M. le Docteur de Coquet, chef de travaux au Laboratoire de chimie de la Faculté de médecine.

Afin d'obtenir des renseignements exacts, nous n'avons pas dédaigné, comme la plupart des auteurs, le dosage de l'azote fécal. Les fèces étaient, comme l'urine, recueillies chaque jour et pesées. Quelques grammes étaient prélevés pour le dosage de l'azote.

§ 4. — Dosage de l'azote total.

Pour étudier l'équilibre azoté, il faut connaître, d'une part, la teneur de la ration quotidienne en albumine et, d'autre part, la quantité de déchets azotés éliminés en vingt-quatre heures.

Ces déchets azotés, désignés sous le nom de N total, mesurent la quantité d'albumine détruite dans l'organisme. Ce sont : l'urée, l'ammoniaque, la créatinine, l'acide urique, les bases puriques et les matières extractives azotées.

Le dosage de l'azote des ingesta et des excréta fut effectué selon la méthode de Kjeldall, à la pratique de laquelle M. le Professeur Chelle a bien voulu nous initier et nous entraîner.

Sur son conseil, nous avons, chaque jour, transformé l'azote excrété (urines et fèces) en sulfate d'ammoniaque. Puis nous avons dosé l'azote, à partir de ce dernier, par deux procédés, afin de contrôler nos résultats : le procédé au formol et la distillation.

Le dosage au formol fut pratiqué chaque jour, la distillation étant faite chaque semaine sur une quantité donnée du mélange des échantillons de chaque jour. Le chiffre obtenu dans ce dernier cas représentait la moyenne de l'azote total excrété chaque jour. Il devait correspondre à la moyenne des chiffres obtenus quotidiennement par la méthode au formol.

La technique que nous avons employée fut, en définitive, la suivante :

I. — TRANSFORMATION DE N EN SULFATE D'AMMONIAQUE.

Dans un ballon de Kjeldall, d'une capacité de 150 à 200 cc., mettre :

Urine, 12 cc. 5;

Oxalate de K., 2 grammes;

SO⁴H² pur, 12 à 15 cc. environ.

Placer le ballon sur un rond d'amiante ou sur un support métallique et chauffer avec un bec Bunsen. Le liquide, porté à l'ébullition, émet d'abord des vapeurs d'eau, puis des vapeurs blanches d'acide sulfurique. A ce moment, placer dans le col du ballon un entonnoir de verre sur lequel se condensent les vapeurs d'acide sulfurique. Réduire le chauffage.

Il apparaît parfois alors, au-dessus du liquide, une mousse abondante, qui risque de s'échapper du ballon. L'addition de quelques gouttes d'alcool à 90 degrés suffit pour la faire disparaître.

Le liquide, d'abord noir, s'éclaircit en une heure et demie ou deux heures (pour la viande, le pain, les fèces, ce temps est beaucoup plus long : six à huit heures), en passant par des teintes brunes, puis jaunes. Arrêter le chauffage quand le liquide est incolore, et laisser refroidir.

Cette transformation des matières azotées en sulfate d'ammoniaque doit être faite pour les excréta, le jour même où on les a recueillis. On évite ainsi les erreurs dues aux phénomènes de fermentation, qui peuvent augmenter leur teneur en azote.

Dans le ballon refroidi et maintenu dans un cristalliseur rempli d'eau froide, verser 50 cc. d'eau distillée et quelques gouttes de phénol-phtaléine, puis, goutte à goutte, de la lessive de soude pure, jusqu'à virage rouge. Décolorer aussitôt par quelques gouttes de SO_4H_2 étendu au tiers.

Transvaser le liquide décoloré (et acide) dans un flacon jaugé de 250 cc. et compléter avec de l'eau distillée. Nous appellerons cette solution *s*.

250 cc. de *s* correspondent à 12 cc. 5 d'urine;

20 cc. de *s* correspondent à 4 cc. d'urine.

II. — DOSAGE DE L'AZOTE OU, PLUS EXACTEMENT, DE L'AMMONIAQUE.

a) Par la méthode au formol :

1° Dans un vase à saturation *a*, mettre 20 cc. de *s* et quelques gouttes de phtaléine.

2° Dans un vase *b*, mettre 10 cc. de formol, 10 cc. d'eau distillée et quelques gouttes de phtaléine

3° Ajouter à chaque vase de la soude N/10 jusqu'à virage rose. Verser b dans a : la coloration rose disparaît.

4° Ajouter à nouveau et goutte à goutte de la soude N/10 jusqu'à virage rose. Soit n cc. employés, on a :

$$\text{Azote par litre d'urine} = 0,0014 \times 1000 \times n = 1,4 \times n.$$

Le dosage par le formol était fait chaque jour pour le N urinaire. On prélevait ensuite 200 cc. de la solution s et on les mettait dans un grand ballon, cela pendant des périodes de six à huit jours. Puis on opérait un dosage de contrôle après distillation sur cette solution S .

b) *Après distillation :*

Après avoir bien agité la solution S , en prélever 20 cc. sur lesquels on opère un dosage d'essai par la méthode au formol, comme précédemment.

Puis, dans un ballon de Kjeldall, d'une capacité de 500 cc., en relation avec un ballon contenant de l'eau portée à l'ébullition, et réuni, d'autre part, par l'intermédiaire d'un réfrigérant à eau, à un vase collecteur, mettre 200 cc. de la solution S et de la lessive de soude en excès (coloration rouge de la phénol-phtaléine); chauffer sur un bec Bunsen.

Dans le vase collecteur, mettre un nombre de centimètres cubes d'acide sulfurique N/10 dix fois plus grand que le nombre de centimètres cubes de soude N/10 employés dans le dosage d'essai au formol. L'acide sulfurique est neutralisé par l'ammoniaque entraîné par le courant de vapeur d'eau. Arrêter le chauffage lorsque le vase collecteur contient environ 500 cc.

Doser alors l'acide sulfurique restant, en présence de teinture de cochenille. Verser, pour cela, goutte à goutte, dans le vase collecteur, de la soude N/10. Le nombre de cc a mesure l'excès de SO_4H_2 qui n'a pas été neutralisé par NH_3 . Soit x le volume initial de SO_4H_2 N/10, l'acide neutralisé par NH_3 est égal à $x-a$. On obtient alors la quantité de N par litre d'urine par la formule :

$$\text{N par litre} = 0,0014 \times \frac{1000}{10} \times (x-a) = 0,14 \times (x-a).$$

On multiplie le chiffre obtenu par le nombre de litres d'urine

émis pendant la période correspondante. En divisant la quantité totale de N excrété par le nombre de jours composant cette période, on obtient l'élimination quotidienne moyenne.

Pour la viande, le pain, les fèces, les dosages se pratiquent d'une façon identique. On peut opérer sur 2 g. 5 de matière. On dose au formol sur 10 cc. de solution s et après la distillation de 100 cc. de S.

250 cc. de la solution s correspondent à 2 g. 5;

10 cc. de la solution s correspondent à 0 g. 10.

§ 5. — Réalisation de l'équilibre azoté.

Ces dosages nous donnèrent pour les ingesta les valeurs suivantes :

Viande de cheval : N p. 100 = 3 g. 54, soit 22 g. 125 de protides;

Biscuits : N p. 100 = 1 g. 73, soit 10 g. 812 de protides;

Pain grillé : N p. 100 = 1 g. 50, soit 9 g. 375 de protides;

Pain ordinaire : N p. 100 = 1 g. 22, soit 7 g. 625 de protides.

Connaissant la teneur en N de nos aliments, nous avons composé des rations capables de mettre nos animaux en équilibre azoté, et de les y maintenir.

Qu'est-ce que l'équilibre azoté? C'est, dit Lambling [45], « maintenir l'égalité entre l'azote ingéré et l'azote fécal et urinaire. Pratiquement, cet équilibre n'est jamais obtenu exactement; on le considère comme réalisé quand l'organisme fait au moins de légers bénéfices de N » (p. 618, note 1).

Nous avons observé, au préalable, pour chacun de nos animaux, la quantité de N excrétée pendant une période de jeûne et de repos. Cette quantité, représentant le minimum d'albumine nécessaire, nous avons composé des régimes avec une teneur en albumine nettement supérieure, afin de couvrir, non seulement la dépense de fond, mais aussi la dépense d'énergie due à l'action dynamique spécifique des aliments.

La quantité de N ingérée importe relativement peu, d'ailleurs, au point de vue de l'équilibre, car « l'organisme tend toujours à

réaliser l'équilibre azoté, c'est-à-dire à mettre la destruction des protéiques au niveau de l'apport azoté alimentaire » (Lambling [43], p. 633), pourvu que cette quantité soit supérieure au minimum physiologique.

Les hydrates de carbone furent mis en quantités modérées dans les rations, afin de permettre une réalisation plus rapide de l'équilibre, les hydrates de carbone jouant, comme l'ont établi Bischoff et Voit, puis Pettenkofer et Voit, un rôle d'épargne vis-à-vis de l'albumine. Au cours des expériences, d'ailleurs, nous avons fait, parfois, varier la ration en glucides, afin d'étudier l'influence de l'insuline sur le métabolisme azoté, en fonction de son action sur le métabolisme des sucres.

Si l'on considère, en effet, que l'insuline agit sur le métabolisme azoté par l'intermédiaire de celui des hydrates de carbone, son action doit être d'autant plus énergique qu'elle permet à l'organisme de métaboliser plus de glucides. Si l'on admet, au contraire, une action directe de l'insuline, cette correspondance ne doit plus exister.

Rappelons, d'ailleurs, dès maintenant, qu'il ne faut pas tenir compte seulement, dans l'interprétation des faits à cet égard, des glucides apportés dans l'alimentation, mais aussi des réserves glycogéniques de l'organisme. Si nous avons donné des rations relativement pauvres en glucides, pour les doses d'insuline administrées, c'était pour éviter d'accroître ces réserves, que nous cherchions, au contraire, à diminuer, dans l'espoir de réaliser un déséquilibre azoté, à l'aide de doses d'insuline longtemps maintenues ou progressivement croissantes.

La quantité de graisse ajoutée dans le régime fut calculée de manière à compléter la valeur calorique de la ration.

Magnus Lévy et Falck ⁽¹⁾ donnent, comme valeur minima de la dépense de fond, le chiffre de 25 cal. 3 par kilo et par jour, plus élevé que celui donné par Atwater (23 cal. 5). Comme on pourra s'en rendre compte, nous nous sommes toujours tenu bien au-dessus de ce chiffre.

(1) Cf. Lambling [43], p. 674.

« L'établissement de l'équilibre azoté exige, en général, pour être réalisé, plusieurs jours, pendant lesquels l'organisme fixe de l'albumine ou, au contraire, en perd, selon que la ration des protéiques a été augmentée ou diminuée par rapport à ce qu'elle était les jours précédents » (1).

Nos animaux, après un jeûne de trois jours, période pendant laquelle on leur administrait une purgation (sulfate de soude), afin de les débarrasser des déchets azotés correspondant à une alimentation antérieure, étaient mis à un régime fixe. Patiemment, on attendait ensuite, dosant chaque jour l'azote de leurs excréta, la réalisation parfaite de l'équilibre azoté.

§ 6. — Poursuite des recherches.

A ce moment-là seulement, on administrait l'insuline aux animaux. Nous avons utilisé de l'insuline française, de la marque « Endopancrine », qui nous a toujours donné entière satisfaction.

Les injections furent pratiquées tous les jours, en une seule dose administrée aussitôt avant l'unique repas.

Au cours de nos recherches, nous avons fait varier les conditions de nos expériences, après des périodes d'observation prolongées de chaque cas. C'est ainsi que nous avons étudié l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté :

- 1° en fonction des doses d'insuline;
- 2° en fonction de la ration en glucides;
- 3° en fonction de l'état de nutrition antérieure des animaux;
- 4° en fonction des réserves glycogéniques du foie et des muscles.

§ 7. — Dosage du glycogène.

Pour doser le glycogène du foie et des muscles, nous nous sommes servi du procédé de Gschwendner (1906), modifié par Parow et Neumann (1907), et tel que Challet l'expose dans sa thèse (2).

(1) Cf. Lambling [43], p. 653.

(2) Consulter Elie Challet, thèse de Bordeaux, 1916, p. 62.

Comme pour le dosage de l'azote total, nous allons transcrire la méthode en détail :

1° Tarer un ballon rond de 200 cc. environ. Soit P son poids.

Broyer ou couper très finement le fragment de foie ou de muscle à analyser aussitôt après l'avoir excisé.

Mettre dans le ballon un peu de substance et le tarer à nouveau, soit P'.

$P' - P = p$ (poids de substance).

S'arranger pour que p soit compris entre 5 et 10 grammes.

Ajouter aussitôt dans le ballon 50 cc. d'acide chlorhydrique chloruré.

Toutes ces manipulations doivent se faire dans le minimum de temps. Après quelques dosages d'essai, nous sommes arrivé à ce qu'il ne s'écoule pas plus de trois minutes entre le moment de l'excision du fragment et l'installation du ballon sur le bain-marie.

2° Boucher le ballon avec un bouchon de caoutchouc traversé par un tube d'un mètre de long, qui jouera le rôle de réfrigérant.

Porter le ballon sur un bain-marie bouillant. L'y laisser pendant deux heures, en ayant soin de l'agiter toutes les dix à quinze minutes. Au bout de ce temps, l'enlever et le laisser refroidir.

3° Transvaser le liquide froid dans un flacon jaugé de 100 cc. Ajouter 10 cc. de lessive de soude, qui neutralise l'acide chlorhydrique, puis 15 cc. de sous-acétate de plomb. Compléter à 100 cc. avec l'eau de rinçage du ballon.

4° Dans un verre à pied, mettre un peu de noir animal. Verser les 100 cc. et brasser énergiquement à l'aide d'un agitateur. Filtrer.

5° Titrage du glucose dans le filtrat. Opérer sur 10 cc. de liqueur de Bonnans. Ajouter, suivant la technique habituelle, le liquide de filtration jusqu'à obtention de la teinte jaune.

La teneur en glycogène sera donnée par la formule suivante, dans laquelle :

p = poids de substance;

n = nombre de centimètres cubes de solution filtrée employés pour réduire les 10 cc. de liqueur de Bonnans :

$$\text{Glycogène} = \frac{164}{n \times p} \times 0,90 = \frac{147,6}{n \times p}$$

CHAPITRE III

PROTOCOLE DES EXPERIENCES

Nous rapportons ici nos expériences dans leur ordre chronologique, nous réservant de discuter leurs résultats dans le chapitre suivant. Nous avons utilisé six chiens dont quelques-uns furent observés pendant plusieurs mois, et effectué ainsi plus de 500 dosages d'azote total dans les urines ou les fèces de ces animaux.

Les protocoles des expériences sont les suivants :

CHIEN A.

Animal très bien portant, pesant 9 kg. 350 au début de nos expériences.

L'équilibre azoté fut réalisé avec 3 g. 783 d'azote apportés par le régime suivant :

Viande, 80 g. (N = 3 g. 54 p. 100) = 2 g. 832;

Biscuit, 55 g. (N = 1 g. 73 p. 100) = 0 g. 951;

Au total : 3 g. 783;

Végétaline, 15 g.;

NaCl, 2 g.

Pour le calcul de la valeur énergétique de nos régimes, nous avons adopté les valeurs moyennes des chaleurs de combustion dans l'organisme des trois catégories d'aliments, données par Lambling, soit :

pour 1 g. d'albumine, 4,1 calories;

pour 1 g. de graisse, 9,3 calories;

pour 1 g. d'hydrates de carbone, 4,1 calories.

Le chien A recevait donc pour les vingt-quatre heures :

- 72 cal. 570 apportées par les protides de la viande;
- 24 cal. 366 apportées par les protides des biscuits;
- 162 cal. 360 apportées par les hydrates de carbone;
- 139 cal. 500 apportées par les graisses,

soit, au total, 398 cal. 796, ce qui fait approximativement pour cet animal d'environ 9 kg, 44 cal. 31 par kilo et par vingt-quatre heures.

Dans les tableaux qui suivent, nous consignons journellement la quantité de N excrété dosée au formol, puis, toutes les semaines, la valeur moyenne quotidienne de cette excrétion, obtenue par titrage après distillation.

Nous pouvons diviser en trois périodes nos expériences sur cet animal.

1° Dans une première période : 27 février-26 mars 1931 (tableau I), l'équilibre azoté étant réalisé, nous avons soumis le chien A à des injections quotidiennes d'insuline. Parti de 5 u., nous avons augmenté progressivement les doses, toutes les semaines, montant à 8 u., puis 15 u., et enfin 30 u. On ne nota pas de déséquilibre.

Du 27 mars au 20 avril, l'animal ne reçut pas d'insuline, mais fut maintenu d'une façon stricte au même régime.

2° Nous avons alors repris l'insuline dans une deuxième période, 21 avril-19 mai (tableau II), l'équilibre demeurant toujours parfait. Nous avons débuté par une dose d'insuline plus élevée : 15 u., et nous avons augmenté les doses d'une façon plus massive : 30 u., puis 50 u. On obtint alors un déséquilibre net.

Puis l'animal présenta des accidents hypoglycémiques très graves survenus après la première injection de 50 u., et qui nécessitèrent l'addition de quantités importantes de glucose à la ration. On continua encore, pendant trois jours, les injections quotidiennes de 50 u., en donnant un surplus d'hydrates de carbone. A partir de ce moment, le chien fixa des quantités considérables d'azote. Néanmoins, l'état très précaire de l'animal, qui présentait des convulsions hypoglycémiques intenses, nous obligea à arrêter nos expériences.

Du 16 mai au 1^{er} juin, le chien A fut laissé au repos avec une alimentation très riche en hydrates de carbone. Il put ainsi refaire ses réserves, ce qui se traduisit par une reprise de poids de 500 grammes. La glycémie, à jeun, était de 1 gramme. On le remit alors en équilibre, et on tenta une troisième expérience.

3° Cette troisième période s'étendit du 11 juin au 22 juillet 1931 (tableau III). L'animal reçut progressivement 10 u., puis 20 u., puis 30 u., et l'on ne parvint ainsi qu'à lui faire fixer davantage d'azote. Ajoutant alors à sa ration 20 grammes de sucre, on continua les injections de 30 u.; l'animal fixa encore plus d'azote; avec cette augmentation de l'apport hydrocarboné de la ration, mais sans administration d'insuline, le gain azoté fut moindre.

En résumé, pendant la première période, le chien A reçut 406 u. d'insuline en vingt-huit jours, soit une moyenne de 1 u. 6 par jour et par kilo.

Pendant ce temps, il fixa :

Sans insuline	(+) 0 g. 236 de N
Avec 5 u. d'insuline	(+) 0 g. 570 de N
Avec 8 u. d'insuline	(+) 0 g. 191 de N
Avec 15 u. d'insuline	(+) 0 g. 538 de N
Avec 30 u. d'insuline	(+) 0 g. 461 de N

Durant la deuxième période, il reçut 620 u. d'insuline en vingt-cinq jours, soit, en moyenne, 3 u. par jour et par kilo.

Pendant ce temps :

Il fixa sans insuline	(+) 0 g. 224 de N
Il perdit avec 15 u. d'insuline..	(—) 0 g. 021 de N
Il fixa avec 15 u. d'insuline...	(+) 0 g. 022 de N
Il perdit avec 30 u. d'insuline..	(—) 0 g. 284 de N
Il perdit avec 50 u. d'insuline..	(—) 0 g. 233 de N
Il fixa avec 50 u. d'ins. + 130 g.	
de glucose	(+) 0 g. 953 de N

Enfin, pendant la troisième période, il reçut 840 u. d'insuline en trente-cinq jours, soit, en moyenne, 2 u. 8 par jour et par kilo.

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
20 Février 1931.	9 kg. 350	0	3 gr. 783	2.744	1.023	3.767	+ 0.016
21 —		»	»	2.856	0.531	3.387	+ 0.396
22 —		»	»	3.213		3.213	+ 0.470
23 —		»	»	2.737		2.737	+ 1.046
24 —		»	»	2.956	0.993	3.949	— 0.166
25 —		»	»	3.465	0.638	4.103	— 0.320
26 —		»	»	3.430		3.430	+ 0.353
Moyennes après correction.							
				2.995	0.551	3.547	+ 0.236
27 Février.	9 kg. 330	5u	3 gr. 783	2.234		2.234	+ 1.345
28 —		»	»	2.972	1.176	4.148	— 0.365
1 ^{er} Mars.		»	»	3.651		3.651	+ 0.132
2 —		»	»	2.087	0.737	2.824	+ 0.939
3 —		»	»	2.116		2.116	+ 1.667
4 —		»	»	3.225	0.666	3.891	— 0.108
5 —		»	»	2.817	0.560	3.377	+ 0.400
Moyennes après correction.							
				2.766	0.446	3.212	+ 0.570
6 Mars.	9 kg. 300	8u	3 gr. 783	3.264	0.542	3.806	— 0.023
7 —		»	»	2.877		2.877	+ 0.906
8 —		»	»	3.746		3.746	+ 0.037
9 —		»	»	2.769	0.868	3.637	+ 0.146
10 —		»	»	3.942	0.238	4.180	— 0.407
11 —		»	»	3.166	0.666	3.832	— 0.049
12 —		»	»	3.234		3.234	+ 0.349
Moyennes après correction.							
				3.243	0.348	3.592	+ 0.191
13 Mars.	8 kg. 800	15u	3 gr. 783	2.205	0.756	2.961	+ 0.822
14 —		»	»	3.137	0.525	3.662	+ 0.121
15 —		»	»	3.351		3.351	+ 0.432
16 —		»	»	2.598		2.598	+ 1.185
17 —		»	»	2.688	0.777	3.465	+ 0.318
18 —		»	»	4.034	0.588	4.622	— 0.839
19 —		»	»	2.310		2.310	+ 1.473
Moyennes après correction.							
				2.867	0.377	3.245	+ 0.538
20 Mars.	8 kg. 800	30u	3 gr. 783	3.584	0.420	4.004	— 0.221
21 —		»	»	2.979	0.435	3.434	+ 0.349
22 —		»	»	3.477		3.477	+ 0.346
23 —		»	»	2.100	0.490	2.590	+ 1.193
24 —		»	»	2.478		2.478	+ 1.305
25 —		»	»	3.260		3.260	+ 0.623
26 —	8 kg. 800	»	»	3.236	0.789	4.025	— 0.242
Moyennes après correction.							
				2.993	0.329	3.322	+ 0.461

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	TOTAL	BILAN AZOTÉ
14 Avril 1931..	8 kg. 400	0	3.783	3.384	0.420	4.004	— 0.221
15 —		»	»	2.979	0.433	3.434	+ 0.349
16 —		»	»	3.477		3.477	+ 0.306
17 —		»	»	2.400	0.490	2.890	+ 1.193
18 —		»	»	2.478		2.478	+ 1.305
19 —		»	»	3.260		3.260	+ 0.523
20 —		»	»	3.236	0.789	4.025	— 0.242
Moyennes après correction.							
				3.086	0.473	3.559	+ 0.224
21 Avril.....	8 kg. 200	15 ^u	3.783	4.158		4.158	— 0.373
22 —		»	»	3.684		3.684	+ 0.099
23 —		»	»	3.773	0.184	3.957	— 0.174
24 —		»	»	3.780	0.388	4.368	— 0.585
25 —		»	»	2.587	0.661	3.248	+ 0.535
26 —		»	»	3.427		3.427	+ 0.356
27 —		»	»	2.839	0.623	3.462	+ 0.321
Moyennes après correction.							
				3.509	0.295	3.804	— 0.021
28 Avril.....	8 kg. 400	15 ^u	3.783	3.233	0.406	3.639	+ 0.124
29 —		»	»	2.940		2.940	+ 0.843
30 —		»	»	2.940	0.406	3.346	+ 0.437
1 ^{er} Mai.....		»	»	4.662		4.662	— 0.879
2 —		»	»	2.844	0.357	3.171	+ 0.612
3 —		»	»	4.307	0.651	4.958	— 1.175
4 —		»	»	3.292	0.337	3.649	+ 0.134
Moyennes après correction.							
				3.450	0.341	3.761	+ 0.023
5 Mai.....	8 kg. 000	30 ^u	3.783	4.974		4.974	— 1.191
6 —		»	»	2.961		2.961	+ 0.822
7 —		»	»	4.435	0.710	5.145	— 1.362
8 —		»	»	3.235		3.235	+ 0.528
9 —		»	»	4.395		4.395	— 0.612
10 —		»	»	3.184	0.546	3.727	+ 0.056
11 —		»	»	3.235	0.499	3.734	+ 0.029
Moyennes après correction.							
				3.816	0.251	4.067	— 0.284
12 Mai*.....	7 kg. 900	50 ^u	3.783	4.116	0	4.116	— 0.333
13 —		» + sucre	»	3.298	0	3.298	+ 0.485
14 —**		»	»	2.440	0	2.440	+ 1.373
15 —		»	»	2.783	0	2.783	+ 1.000

*Accidents hypoglycémiques très marqués. Les 3 injections suivantes sont suivies d'administration de glucose par voies intra-veineuse, sous-cutanée et digestive. L'animal reçoit ainsi : le 13 mai, 165 grammes de glucose; le 14 mai, 105 grammes de glucose, et le 15 mai, 110 grammes de glucose.

Le 15 au soir, l'animal étant très mal et présentant des convulsions : 3cc de somnifène = sommeil de 48 heures.

**Avant de pratiquer la 3^e injection de 50^u on mesura la glycémie de l'animal. Elle était de 1 gr. 27.

CHIEN A

TABLEAU III

3^e Expérience

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
4 Juin 1931..	8 kg. 400	0	3.783	3.477	0.665	4.142	— 0.359
5 —		»	»	1.866	0.392	2.258	+ 0.525
6 —		»	»	4.949		4.949	— 4.160
7 —		»	»	3.458	0.500	3.958	— 0.175
8 —		»	»	1.789	0.490	2.274	+ 1.509
9 —		»	»	2.539	0.577	3.136	+ 0.647
10 —		»	»	2.735		2.735	+ 1.028
Moyennes après correction.							
				2.979	0.375	3.354	+ 0.429
11 Juin	8 kg. 400	10u	3.783	3.081	0.539	3.620	+ 0.063
12 —		»	»	3.087		3.087	+ 0.696
13 —		»	»	2.058	0.354	2.412	+ 1.371
14 —		»	»	3.472	0.735	4.207	— 0.424
15 —		»	»	2.162		2.162	+ 1.621
16 —		»	»	3.307	1.050	4.357	— 0.574
17 —		»	»	2.433	0.346	2.779	+ 1.004
Moyennes après correction.							
				2.787	0.482	3.269	+ 0.514
18 Juin.....	8 kg. 100	20u	3.783	2.800	0.666	3.466	+ 0.327
19 —		»	»	1.509		1.509	+ 2.274
20 —		»	»	2.436		2.436	+ 1.347
21 —		»	»	4.379	1.309	5.688	— 0.905
22 —		»	»	1.795		1.795	+ 1.987
23 —		»	»	2.352		2.352	+ 1.431
24 —		»	»	3.114	0.280	3.394	+ 0.389
Moyennes après correction.							
				2.701	0.322	3.023	+ 0.760
25 Juin.....	8 kg. 100	30u	3.783	2.511		2.511	+ 1.272
26 —		»	»	3.626	0.932	4.558	— 0.775
27 —		»	»	1.463		1.463	+ 2.320
28 —		»	»	2.692		2.692	+ 1.091
29 —		»	»	2.800		2.800	+ 0.983
30 —		»	»	3.616		3.616	+ 0.167
1 ^{er} Juillet....		»	»	3.297	0.980	4.277	— 0.494
Moyennes après correction.							
				2.904	0.273	3.177	+ 0.606
2 Juillet.....	8 kg. 100	30u	3.783	2.334		2.334	+ 1.449
3 —		»	»	3.410		3.410	+ 0.373
4 —		»	»	2.765	0.472	3.237	+ 0.546
5 —		»	»	3.339		3.339	+ 0.444
6 —		»	»	2.688		2.688	+ 1.095
7 —		»	»	2.493	0.366	3.059	+ 0.724
8 —		»	»	2.002	0.308	2.310	+ 1.473
Moyennes après correction.							
				2.837	0.192	3.029	+ 0.754

CHIEN A

TABLEAU HI (fin).

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
9 Juillet.....	8 kg. 200	30 ^u + 20 gr. de sucre	3.783	2.879		2.879	+ 0.904
10 —		»	»	2.111		2.111	+ 1.672
11 —		»	»	1.646	1.053	2.699	+ 1.084
12 —		»	»	2.146	0.789	2.905	+ 0.878
13 —		»	»	1.971	0.786	2.727	+ 1.056
14 —		»	»	2.279	0.490	2.769	+ 1.014
15 —	8 kg. 400	»	»	2.632		2.632	+ 1.151
				Moyennes après correction.			
				2.303	0.445	2.748	+ 1.035
16 Juillet.....	8 kg. 400	0 20 gr. de sucre	3.783	2.499		2.499	+ 1.284
17 —		»	»	2.329		2.329	+ 1.454
18 —		»	»	2.882		2.882	+ 0.901
19 —		»	»	2.959	0.774	3.733	+ 0.050
20 —		»	»	2.687	1.001	3.688	+ 0.095
21 —		»	»	3.430		3.430	+ 0.333
22 —		»	»	1.941		1.941	+ 1.842
				Moyennes après correction.			
				2.664	0.283	2.917	+ 0.866

Pendant cette période, il fixa :

Sans insuline (+) 0 g. 429 de N
Avec 10 u. d'insuline (+) 0 g. 514 de N
Avec 20 u. d'insuline (+) 0 g. 760 de N
Avec 30 u. d'insuline (+) 0 g. 606 de N
Avec 30 u. d'insuline (+) 0 g. 754 de N
Avec 30 u. d'insuline + 20 g.
de sucre (+) 1 g. 035 de N
Sans insuline avec 20 g. de sucre. (+) 0 g. 866 de N

CHIEN B.

D'un poids de 6 kilos, cet animal, très amaigri, nous parut dans un état de santé très précaire. Aussi nous ne fûmes pas étonné de le voir mourir si rapidement, tué par des doses d'insuline relativement faibles.

Le régime d'équilibre, auquel il fut soumis, est le suivant :

Viande, 70 g. (N = 3 g. 54 p. 100) = 2 g. 478;

Biscuit, 53 g. (N = 1 g. 73 p. 100) = 0 g. 951;

Au total : 3 g. 429 de N.

Végétaline, 15 g.;

NaCl, 2 g. .

CHIEN B

TABEAU IV

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
23 Avril 1931..	6 kg. 000	0	3.429	2.839		2.839	+ 0.570
24 —		»	»	3.248		3.248	+ 0.181
25 —		»	»	3.037	0.241	3.298	+ 0.131
26 —		»	»	3.080	0.322	3.402	+ 0.027
27 —		»	»	3.431		3.431	— 0.022
28 —		»	»	3.850		3.850	— 0.421
29 —		»	»	3.430	0.406	3.836	— 0.427
				Moyennes après correction.			
				3.269	0.138	3.408	+ 0.021
30 Avril.....	5 kg. 800	5 ^u	3.429	3.360	0.327	3.887	— 0.458
1 ^{er} Mai.....		»	»	2.520		2.520	+ 0.909
2 —		»	»	4.297		4.297	— 0.868
3 —		»	»	2.940		2.940	+ 0.489
4 —		»	»	3.969	0.315	4.284	— 0.835
5 —		»	»	3.603		3.603	— 0.174
6 —		»	»	3.097	0.415	3.512	— 0.083
				Moyennes après correction.			
				3.420	0.179	3.599	— 0.170
7 Mai.....	5 kg. 700	10 ^u	3.429	3.388	0.327	3.715	— 0.286
8 —		»	»	3.557		3.557	— 0.128
9 —		»	»	3.990	0.364	4.354	— 0.925
10 —		»	»	3.640	0.402	4.042	— 0.613
11 —*		»	»	3.439		3.439	— 0.010
				Moyennes après correction.			
				3.603	0.218	3.821	— 0.392

*Le 11 au matin, l'animal, qui était très chétif, fut trouvé mort dans sa cage. Tout laissait présumer qu'il était mort d'hypoglycémie bien qu'il n'eût pas reçu plus de 10^u d'insuline.

Ce régime apportait à l'animal une valeur énergétique de 389 cal. 722 se décomposant comme suit :

63 cal. 496 dues aux protides de la viande;

24 cal. 366 dues aux protides des biscuits;
162 cal. 360 dues aux hydrates de carbone;
139 cal. 500 dues aux graisses,

ce qui fait approximativement 64 cal. 953 par kilo et par vingt-quatre heures.

Après une dizaine de jours, l'équilibre fut réalisé, mais à un taux très bas, puisque l'animal ne fixait que 2 ctg. 1 de N par jour.

Pendant sept jours, il reçut quotidiennement une injection de 5 u. d'insuline, et, au bout de ce temps, on nota une perte de N de 0 g. 170 par jour. Voulant accroître ce déséquilibre, on augmenta la dose d'insuline qui fut portée à 10 u., mais le lendemain de la cinquième injection, l'animal fut trouvé mort dans sa cage. Pendant cette dernière période, la perte d'azote s'éleva à 0 g. 392 par jour (tableau IV).

Au total, ce chien reçut 85 u., soit 1 u. 17 par kilo et par jour.

CHIEN C.

Chien de 12 k. 100, paraissant en bonne santé.

Il fut soumis au régime suivant :

Viande, 110 g. (N. = 3 g. 54 p. 100) = 3 g. 894;

Pain grillé, 60 g. (N. = 1 g. 50 p. 100) = 0 g. 900;

Au total : 4 g. 794 de N;

Végétaline, 20 g.;

NaCl, 3 g.

apportant :

99 cal. 781 par les protides de la viande;

23 cal. 062 par les protides du pain;

159 cal. 900 par les hydrates de carbone;

186 cal. par les graisses.

soit, au total, 467 cal. 743, et 38 cal. 978 par kilo et par vingt-quatre heures.

Ce chien, comme le précédent, ne nous permit pas de très longues observations. Nous avons voulu essayer, chez lui, de réaliser rapi-

dement le déséquilibre azoté à l'aide de doses massives d'insuline. Pendant une semaine, il reçut tous les jours une injection de 20 u. d'insuline. Vers la fin de cette période, il sembla près du déséquilibre, bien que la moyenne de l'excrétion des sept jours, indiquât une fixation de 0 g. 430.

CHIEN C

TABLEAU V.

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
10 Juin 1931...	12 kg. 100	0	4.794	3.146		3.146	+ 1.648
11 —		»	»	3.417		3.417	+ 1.377
12 —		»	»	4.340		4.340	+ 0.454
13 —		»	»	6.552	1.673	8.227	— 3.433
14 —		»	»	1.372	0.808	2.180	+ 2.614
15 —		»	»	5.997		5.997	— 1.203
16 —		»	»	4.250		4.250	+ 0.544
				Moyennes après correction.			
				4.121	0.332	4.473	+ 0.321
17 Juin.....	12 kg.	20u	4.794	3.057		3.057	+ 1.737
18 —		»	»	3.920		3.920	+ 0.874
19 —		»	»	4.286		4.286	+ 0.508
20 —		»	»	1.933		1.933	+ 2.861
21 —		»	»	6.909		6.909	— 2.115
22 —		»	»	2.909		2.909	+ 1.885
23 —		»	»	6.594		6.594	— 1.800
				Moyennes après correction.			
				4.364		4.364	+ 0.430
24 Juin*.....	12 kg.	40u + 50 gr. de sucre	4.794	1.492	0.241	1.733	+ 3.061
25 Juin.....		30u	4.794	3.192		3.192	+ 1.802
26 —		»	4.794	4.088		4.088	+ 0.906
27 —							
28 —**							

*Le 24 juin après injection de 40u d'insuline, l'animal présente des convulsions; aussi lui fait-on absorber 50 gr. de sucre et on baisse les jours suivants l'insuline à 30u.

**Les 27 et 28 juin, l'animal n'absorbe qu'une partie de sa ration rendant toute comparaison entre les ingesta et excréta impossible. Il mourut le 28 pour des causes inconnues. Un peu avant sa mort, sa glycémie était de 1 gr. 07 (1).

(1) Les dosages du sucre du sang de nos animaux furent pratiqués par M. le docteur E. Trinquier, préparateur au Laboratoire de Médecine Expérimentale.

Le 24 juin, on lui fit une injection de 40 u. qui détermina, quelques heures après, chez lui, des accidents hypoglycémiques. On

administra alors à cet animal, par voie sous-cutanée et par voie digestive, 50 grammes d'hydrates de carbone. Les urines des vingt-quatre heures accusèrent un bilan fortement positif (+ 3 g. 061).

Le 25 et le 26 juin, le chien C reçut une injection de 30 u. seulement; son bilan resta positif. Mais les 27, 28 et 29, l'animal malade n'absorba pas toute sa ration alimentaire, ce qui empêcha tout contrôle; il mourut le 29 juin pour des raisons inconnues; quelques heures avant sa mort, sa glycémie était de 1 g. 07 (tableau V).

On injecta à cet animal au total 240 u., soit, en moyenne, 2 u. par kilo et par jour.

CHIEN D

Poids, 13 k. 700. Bonne constitution. Il reçut 6 g. 530 de N par jour, apportés par la ration suivante :

Viande, 150 g. (N = 3 g. 54 p. 100) = 5 g. 31;

Pain ordinaire, 100 g. (N = 1 g. 22 p. 100) = 1 g. 22;

Au total : 6 g. 530;

Végétaline, 20 g.;

NaCl, 3 g.

soit, au point de vue énergétique :

136 cal. 066 apportées par les protides de la viande;

31 cal. 262 apportées par les protides du pain;

213 cal. 200 apportées par les hydrates de carbone;

186 cal. apportées par les graisses.

donc environ 42 calories par kilo et par jour.

L'expérience dura du 30 novembre 1931 au 21 février 1932. Elle est instructive et se résume ainsi :

1° Première période : 11 décembre 1931-5 janvier 1932. D reçoit quotidiennement une injection de 20 u. et fixe, en moyenne, chaque jour (+) 0 g. 359 de N.

2° Deuxième période : 5-11 janvier. L'insuline étant continuée à la même dose, le chien fait une perte quotidienne de (—) 0 g. 368 de N.

CHIEN D

TABLEAU VI.

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
30 Nov. 1931..	13 kg. 700	0	6 g. 530	6.370		6.370	+ 0.160
1er Décembre.		»	»	8.367		8.367	— 1.837
2 —		»	»	4.473		4.473	+ 2.037
3 —		»	»	6.660		6.660	— 0.130
4 —		»	»	8.064		8.064	— 1.534
5 —		»	»	6.703		6.703	— 0.173
6 —		»	»	6.435		6.435	+ 0.075
7 —		»	»	1.736		1.736	+ 4.794
8 —		»	»	6.523		6.523	+ 0.005
9 —		»	»	8.003		8.003	— 1.473
10 —		»	»	2.940	0.766	3.706	+ 2.824
Moyennes après correction.							
				6.172	0.070	6.242	+ 0.288
11 Décembre..	13 kg. 530	20 u	6 g. 530	7.873		7.873	— 1.343
12 —		»	»	6.099		6.099	+ 0.431
13 —		»	»	4.377	0.462	4.839	+ 1.691
14 —		»	»	6.826		6.826	— 0.296
15 —		»	»	3.578		3.578	+ 2.952
16 —		»	»	9.240		9.240	— 2.740
17 —		»	»	5.586	0.321	5.877	+ 0.653
18 —		»	»	4.748		4.748	+ 1.782
19 —		»	»	5.586		5.586	+ 0.944
20 —		»	»	6.006		6.006	+ 0.524
21 —		»	»	5.950	0.680	6.630	— 0.100
Moyennes après correction.							
				6.038	0.133	6.171	+ 0.339
Du 22 Déc. au 3 janv. 1932..		20 u	6 g. 530	Pas de dosage.			
5 Janv. 1932..	13 kg. 350	20 u	6 g. 530	5.693		5.693	+ 0.837
6 —		»	»	6.944		6.944	— 0.444
7 —		»	»	7.507	0.416	7.923	— 1.393
8 —		»	»	8.192	1.309	9.501	— 2.971
9 —		»	»	6.468		6.468	+ 0.062
10 —		»	»	5.779		5.779	+ 0.751
11 —		»	»	5.197		5.197	+ 1.333
Moyennes après correction.							
				6.631	0.247	6.898	— 0.368
12 janv. 1932.	12 kg. 500	20u + 25g. de sucre.	6 g. 530	5.266		5.266	+ 1.264
13 —		»	»	5.834	0.243	6.099	+ 0.431
14 —		»	»	6.566	1.662	8.228	— 1.698
15 —		»	»	5.527		5.527	+ 1.003
16 —		»	»	5.248	0.308	5.556	+ 0.974
17 —		»	»	5.342		5.342	+ 1.188
18 —		»	»	8.400		8.400	— 1.870
Moyennes après correction.							
				5.972	0.316	6.288	+ 0.242

CHIEN D

TABLEAU VI (fin).

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
19 Janvier....	12 kg. 500	20u + 25g.	6 g. 530	3.187		3.187	+ 3.343
20 —		de sucre.	»	4.876	0.308	5.184	+ 1.654
21 —		»	»	6.570		6.570	— 0.040.
22 —		»	»	2.812	0.616	3.428	+ 3.102
23 —		»	»	6.615		6.615	— 0.085
24 —		»	»	6.083		6.083	+ 0.447
25 —		»	»	4.928		4.928	+ 1.602
				Moyennes après correction.			
				5.062	0.132	5.194	+ 1.336
27 janvier....	12 kg. 500	20 u.	6 g. 530	7.425		7.425	— 0.895
28 —		»	»	6.176	1.050	7.226	— 0.696
29 —		»	»	5.530		5.530	+ 1.000
30 —		»	»	3.822		3.822	+ 2.708
31 —		»	»	3.735	0.308	4.043	+ 2.487
1 ^{er} Février...		»	»	8.224		8.224	— 1.609
2 —		»	»	5.723		5.723	+ 0.807
3 —		»	»	4.172	0.693	4.865	+ 1.665
4 —		»	»	6.720		6.720	— 0.190
5 —		»	»	5.453		5.453	+ 1.077
				Moyennes après correction.			
				5.803	0.205	6.008	+ 0.522
6-12 Février...	»	0	6 g. 530	Pas de dosage.			
12 Février ...	12 kg. 300	20 u	6 g. 530	7.068		7.068	— 0.535
13 —		»	»	3.160	1.575	4.735	+ 1.795
14 —		»	»	1.852		1.852	+ 4.678
				Moyennes après correction.			
				4.026	0.262	4.288	+ 1.978
15 Février....		15u + 15u	6 g. 530	5.684		5.684	+ 0.846
16 —		20 + 20	»	5.474		5.474	+ 1.056
17 —		25 + 25	»	6.284		6.284	+ 0.246
				Moyennes après correction.			
				5.814		5.814	+ 0.656
18 Février....	12 kg. 200	25 + 25	6 g. 530	6.953		6.953	— 0.423
19 —		»	»	7.408		7.408	— 0.878
20 —		»	»	5.938	1.730	7.668	— 1.158
21 —	Mort hypo- glyc.	»	»	8.316		8.316	— 1.786
				Moyennes après correction.			
				7.119	0.437	7.552	— 1.002

3° Troisième période : 12-26 janvier. La dose d'insuline restant inchangée, on ajoute à la ration 25 grammes de sucre par jour. D fixe à nouveau d'abord (+) 0 g. 242, puis (+) 1 g. 336 de N par jour.

4° Quatrième période : 26 janvier-5 février. On maintient l'insuline, mais on supprime le sucre : le gain d'azote diminue alors.

5° Cinquième période : 12-21 février. Après un repos de six jours, pendant lesquels D est laissé à son régime d'équilibre sans insuline, on reprend les injections. Avec 20 u., D fixe encore de l'azote. Mais les doses d'insuline étant augmentées rapidement à 30 u., puis 40 u., et enfin 50 u., il ne tarde pas à accuser un déséquilibre de 1 gramme par jour, et meurt bientôt d'hypoglycémie.

Cet animal reçut en soixante-six jours, 1.500 unités d'insuline, soit 1 u. 74 par kilo et par jour.

Les résultats sont consignés au jour le jour dans le tableau VI.

CHIEN E

Poids, 11 k. 500. Etat de santé satisfaisant.

L'équilibre azoté fut réalisé avec un régime de 4 g. 870 de N.

Viande, 110 g. (N = 3 g. 54 p. 100) = 3 g. 894;

Pain, 80 g. (N = 1 g. 22 p. 100) = 0 g. 976;

Au total : 4 g. 870;

Végétaline, 15 g.;

NaCl, 3 g.

ce qui représente 430 cal. 851, réparties comme suit :

99 cal. 781 dues aux protides de la viande;

25 cal. 010 dues aux protides du pain;

166 cal. 560 dues aux hydrates de carbone;

139 cal. 500 dues aux graisses.

soit environ 37 calories par kilo et par vingt-quatre heures.

Ce chien, comme le suivant, nous servit à montrer le rôle que joue la teneur en glycogène du foie et des muscles dans l'action de l'insuline sur l'équilibre azoté.

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
5 Avril 1932...	41 kg 500	0	4.870	3.817		3.817	+ 1.033
6 —		»	»	4.095	1.139	5.234	+ 0.775
7 —		»	»	3.730		3.730	+ 1.140
8 —		»	»	5.723		5.723	— 0.833
9 —		»	»	4.020	0.648	4.668	+ 0.850
10 —		»	»	5.040		5.040	— 0.170
Moyennes après correction.							
				4.385	0.298	4.683	+ 0.187
OPÉRATION. DOSAGE DU GLYCOGÈNE.							
14 Avril.....	41 kg. 400	10 u	4.870	2.940		2.940	+ 1.930
15 —		»	»	5.425		5.425	— 0.535
16 —		»	»	4.351		4.351	+ 0.519
17 —		»	»	3.613	0.477	4.090	+ 1.237
18 —		»	»	3.797		3.797	+ 1.073
19 —		»	»	4.427	1.298	5.725	+ 0.443
Moyennes après correction.							
				3.957	0.297	4.254	+ 0.616
20 Avril.....	41 kg. 200	10 u	4.870	3.980		3.980	+ 0.890
21 —		10 u	»	4.273		4.273	+ 0.597
22 —		»	»	5.496		5.496	— 0.626
23 —		15 u	»	4.814		4.814	+ 0.056
24 —		»	»	4.495		4.495	+ 0.375
25 —		»	»	7.190		7.190	— 2.320
Moyennes après correction.							
				5.024		5.024	— 0.154
26 Avril.....	41 kg. 100	20 u	4.870	4.485		4.485	+ 0.385
27 —		»	»	3.897		3.897	+ 0.973
28 —		»	»	5.237		5.237	— 0.367
29 —		»	»	3.654	0.435	4.109	+ 0.761
30 —		»	»	6.140	0.700	6.840	— 1.970
1 ^{er} Mai.....		»	»	4.403		4.403	+ 0.467
Moyennes après correction.							
				4.587	0.192	4.779	+ 0.091
2 Mai.....	41 kg. 100	15 u + 15 u	4.870	4.410		4.410	+ 0.460
3 —		5	»	4.258	1.029	5.287	— 0.417
4 —		»	»	4.814		4.814	+ 0.056
5 —		»	»	4.412	1.058	5.470	— 0.600
6 —		»	»	6.020	1.030	7.070	— 2.200
7 —		»	»	4.508		4.508	+ 0.362
8 —		»	»	2.998		2.998	+ 1.872
9 —		»	»	4.095	1.232	5.327	— 0.457
Moyennes après correction.							
				4.523	0.546	5.069	— 0.199

Lorsque notre animal fut équilibré, on l'opéra (1) : laparotomie médiane pour prélèvement d'un fragment de foie (lobe gauche). Excision d'un fragment de muscle (région fessière). Dosage du glycogène sur ces fragments.

CHIEN E

TABEAU VII (fin).

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
		OPÉRATION.		DOSAGE DU GLYCOGÈNE.			
		30u + 50g. de sucre.					
14 Mai 1932...			4.870	4.814		4.814	+ 0.056
15 —		»	»	4.016		4.016	+ 0.854
16 —		»	»	3.629	0.525	4.154	+ 0.716
17 —		»	»	4.508		4.508	+ 0.362
18 —		»	»	2.578	0.438	3.016	+ 1.854
19 —		»	»	3.046	0.350	3.396	+ 1.474
20 —		»	»	3.803		3.803	+ 1.066
21 —		»	»	4.733		4.733	+ 0.137
22 —		»	»	3.884	0.547	4.431	+ 0.739
23 —		»	»	4.343		4.343	+ 0.587
24 —		»	»	3.830		3.830	+ 1.340
25 —		»	»	3.390		3.390	+ 1.480
26 —		»	»	3.175	0.612	3.787	+ 1.083
				Moyennes après correction.			
				3.778	0.190	3.968	+ 0.902
		OPÉRATION		DOSAGE DU GLYCOGÈNE.			

On soumit alors l'animal à des doses d'insuline rapidement croissantes, afin de provoquer le déséquilibre. On opéra à nouveau l'animal dans le même but que précédemment, lorsque l'excrétion azotée fut augmentée.

On administra ensuite de l'insuline à cet animal, en même temps qu'un surplus de 50 grammes de sucre, afin de rétablir l'équilibre azoté. Ceci fait, on pratiqua une troisième intervention et un troisième dosage de glycogène (tableau VII).

(1) Toutes les opérations furent faites par le Professeur agrégé Aubertin, aidé du Docteur Reynes, préparateur au Laboratoire de médecine expérimentale. L'anesthésie était obtenue par injection intraveineuse de chloralose (10 centigrammes par kilo d'animal).

On constata alors que lorsque l'animal se trouvait en déséquilibre, le taux du glycogène était abaissé par rapport au taux observé lorsqu'il était en état d'équilibre : 1 g. 913 dans le foie et 1 g. 394 dans le muscle contre 3 g. 880 et 1 g. 780. Au moment où l'équilibre était rétabli, la quantité de glycogène se trouvait, au contraire, augmentée (tableau VIII).

CHIEN E

TABLEAU VIII. — GLYCOGÈNE.

DATE	FOIE	MUSCLE
10 Avril 1932. Équilibre.....	3 g. 880	1 g. 780
9 Mai 1932. Déséquilibre.....	1 g. 913	1 g. 394
26 Mai 1932. Équilibre.....	2 g. 404	1 g. 922

Ce chien reçut en trente-neuf jours 880 u. d'insuline, soit approximativement 2 u. par kilo et par jour.

CHIEN F

Chien de 15 kilos, en bonne santé.

L'équilibre fut réalisé chez lui avec 6 g. 530 de N.

Son régime était le suivant :

Viande, 150 g. (N = 3 g. 54 p. 100) = 5 g. 31;

Pain ordinaire, 100 g. (N = 1 g. 22 p. 100) = 1 g. 22;

Au total : 6 g. 530;

Végétaline, 20 g.;

NaCl, 3 g.

apportant 566 cal. 528, réparties comme suit :

136 cal. 066 dues aux protides de la viande;

31 cal. 262 dues aux protides du pain;

213 cal. 200 dues aux hydrates de carbone;

186 cal. dues aux graisses,

soit environ 38 calories par kilo et par jour.

Cette expérience fut entreprise, comme la précédente, pour observer l'influence de l'insuline sur l'équilibre azoté, en fonction du taux du glycogène du foie et des muscles.

Un premier dosage du glycogène fut pratiqué lorsque l'équilibre azoté fut réalisé, puis un deuxième, lorsqu'on eut produit le déséquilibre. Malheureusement, notre animal mourut des suites de la deuxième opération (tableaux IX et X).

Le déséquilibre fut obtenu en dix jours, après l'injection de 210 u. d'insuline, soit environ 1 u. 4 par kilo et par jour.

CHIEN F

TABLEAU IX.

DATE	POIDS	INSULINE	N ALIMENTAIRE	N URINAIRE	N FÉCAL	N TOTAL	BILAN AZOTÉ
1er Juin 1932.	45 kg. 000	0	6.530	5.443		5.443	+ 1.087
2 —		»	»	5.890		5.890	+ 0.640
3 —		»	»	6.384		6.384	+ 0.146
4 —		»	»	8.667		8.667	— 2.137
5 —		»	»	3.893		3.893	+ 2.637
6 —		»	»	8.232		8.232	— 1.702
7 —		»	»	1.926	3.276	4.802	+ 2.028
8 —		»	»	5.484		5.484	+ 1.046
9 —		»	»	4.998		4.998	+ 1.532
10 —		»	»	8.883		8.883	— 2.353
11 —		»	»	5.689		5.689	+ 0.841
12 —		»	»	4.943	3.192	8.135	— 1.605
13 —	14 kg. 750	»	»	4.819		4.819	+ 1.741
				Moyennes après correction.			
				5.788	0.497	6.286	+ 0.244
		OPÉRATION.	DOSAGE DU GLYCOGÈNE.				
16 Juin	14 kg. 700	5 u	6.530	6.703		6.703	— 0.173
17 —		10 u	»	5.141		5.141	+ 1.389
18 —		15 u	»	7.350		7.350	— 0.820
19 —		20 u	»	9.229		9.229	— 2.699
20 —		»	»	6.279		6.279	+ 0.251
21 —		»	»	8.778		8.778	— 2.248
22 —		30 u	»	4.704		4.704	+ 1.826
23 —		»	»	7.305		7.305	— 0.775
24 —		»	»	2.570	3.234	5.804	+ 0.726
25 —	14 kg. 500	»	»	8.367		8.367	— 1.837
				Moyennes après correction.			
				6.642	0.323	6.966	— 0.436
		OPÉRATION.	DOSAGE DU GLYCOGÈNE.				

CHIEN F

TABLEAU X. — GLYCOGÈNE.

DATE	FOIE	MUSCLE
10 Avril 1932. Équilibre.....	2.920	1.860
25 Juin 1932. Déséquilibre.....	1.290	1.557

CHAPITRE IV

ANALYSE DES RESULTATS

Rien n'est simple en physiologie, et lorsqu'on veut étudier l'action d'un seul facteur sur un phénomène biologique donné, il faut s'attendre à voir entrer en jeu une foule d'autres facteurs, dont il n'est pas toujours aisé de discerner les effets.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'action de l'insuline sur l'équilibre azoté et de déterminer le mécanisme par lequel s'exerce cette action. L'insuline intervient-elle directement sur le métabolisme des protides, ou l'influence-t-elle uniquement par l'intermédiaire du rôle qu'elle joue dans le métabolisme des glucides ?

A priori, il semblerait nécessaire, pour pouvoir répondre à cette question, d'arriver à dissocier les effets de l'hormone sur le cycle des deux catégories de substances. Mais il est impossible d'obtenir un tel résultat dans la pratique. Il faut alors aborder le problème d'une manière indirecte, et voir ce qui se passe dans l'un des métabolismes, lorsqu'on fait varier les conditions d'action de l'insuline sur l'autre.

En opérant de cette façon, nous croyons avoir obtenu des résultats suffisamment nets, pour pouvoir en déduire les considérations suivantes :

1° Chez des chiens mis en état d'équilibre azoté grâce à un régime mixte ne contenant que des quantités modérées de glucides, suffisantes cependant pour couvrir la consommation de luxe, réalisée par de petites doses d'insuline (5 à 10

unités), celles-ci, administrées chaque jour, en une fois, aussitôt avant un repas comprenant la totalité de la ration alimentaire, ont régulièrement entraîné une fixation d'azote, liée, comme nous le verrons, au rôle d'épargne exercé par les glucides sur le métabolisme des protides. Cette action s'est produite régulièrement dans nos expériences, sauf dans un cas (chien B), sur lequel nous reviendrons plus loin.

Ainsi, le chien A, qui était en équilibre avec une fixation légère de 0 g. 236 d'azote, vit, avec 5 u. d'insuline, son bilan devenir nettement positif, puisqu'il fixa avec cette dose 0 g. 570. (Tableau I).

Dans une autre expérience, il fixa avec 10 u. 0 g. 514 de N contre 0 g. 429 avant administration d'insuline (tableau III).

Autre exemple : le chien E, équilibré avec un bilan de + 0 g. 187, fixa avec 10 u. 0 g. 616 d'azote (tableau VII).

2° Les doses d'insuline étant portées à 20 ou 30 unités, toutes choses restant égales par ailleurs, les animaux ont continué à fixer de l'azote pendant un temps plus ou moins long. Puis, dans une deuxième période, il se produisit une déperdition d'azote.

Le chien A, par exemple, dans une première expérience, fixa, avec 30 unités, 0 g. 461 d'azote; puis, dans une deuxième, l'animal ayant été maintenu au même régime pauvre en glucides, il perdit quotidiennement avec la même dose : 0 g. 284 (tableaux I et II).

Puis ayant été soumis à un régime riche, ce chien fut à nouveau remis en expérience; il put alors supporter, comme dans le premier cas, des doses de 30 u., fixant tour à tour : 0 g. 606 et 0 g. 754 (tableau III).

Avec 20 u., le bilan du chien D fut d'abord positif : + 0 g. 359; et trois semaines après, négatif : — 0 g. 368 (tableau VI).

Les chiens E et F, après avoir reçu pendant un certain temps des doses de 20 puis de 30 unités, se trouvèrent en déséquilibre azoté avec des pertes respectives de — 0 g. 199 et — 0 g. 436 (tableaux VII et IX).

Chez le chien C, la dose de 20 unités n'a pas déterminé de dénutrition azotée, mais l'expérience ne dura que sept jours.

Comment expliquer ce phénomène ? Si l'on admet que l'insuline agit directement sur le cycle azoté, l'explication est difficile. Comment comprendre que, à la longue, cette action puisse s'inverser ?

Si l'on admet, au contraire, que l'insuline n'intervient dans l'équilibre azoté qu'en fonction de l'influence qu'elle exerce sur le métabolisme des glucides, les choses, alors, s'éclairent. L'augmentation des doses d'insuline n'étant pas couverte par une augmentation des glucides alimentaires, l'organisme fait appel à ses réserves glycogéniques pour suppléer à cette insuffisance d'apports hydrocarbonés. Dans ces conditions, l'insuline continue à assurer une consommation de luxe des glucides, et, par voie de conséquences, une fixation d'azote.

Mais les réserves en glycogène d'un organisme ne sont pas inépuisables. Il arrive un moment où elles diminuent. Alors, comme nous le verrons au chapitre VI, pour faire face aux combustions actionnées par l'insuline, l'organisme fait appel à ses réserves protidiques. Des molécules d'albumines tissulaires sont transformées en glucides et jetées dans la fournaise; leurs déchets azotés sont excrétés, et on a, alors, une augmentation de l'excrétion azotée.

Avec ces doses élevées d'insuline, les animaux maigrissaient, comme le montrent tous les tableaux. Le régime, qui, avant l'injection de ces doses, suffisait à les maintenir en équilibre de poids, devenait insuffisant. A mesure qu'ils brûlaient leurs réserves, leur poids diminuait, et lorsqu'ils se trouvaient en déséquilibre azoté, leur amaigrissement était particulièrement intense.

C'est ainsi que le chien A passa de 9 kg. 350 au début des expériences à 7 kg. 900 quand il fut en état de dénutrition azotée.

Le chien B passa, dans les mêmes conditions, de 6 kilos à 5 kg. 700.

Le chien D de 13 kg. 700 descendit à 12 kg. 500 et, lors d'un nouveau déséquilibre, à 12 kg. 200.

Le chien E perdit, dans ces circonstances, 400 grammes et le chien F, 500 grammes.

3° Si ce mécanisme est exact, il doit y avoir, pendant les périodes de déperdition d'azote sous l'influence de l'insuline, une diminution des réserves glycogéniques du foie et des muscles, par rapport au taux de ces derniers pendant les périodes de fixation.

Dans deux cas, nous avons ainsi fait des prélèvements de foie et de muscle chez des chiens insulinés, pendant les périodes d'équilibre et pendant les périodes de déséquilibre azoté, et, dans les deux cas, les résultats furent les mêmes. Pendant les périodes de dénutrition azotée, le taux de glycogène était très inférieur à ce qu'il est pendant les phases de fixation d'azote.

Nos résultats concordent avec ceux de Frank, Nothman et Hartman [22], de Carasco-Formiguera [11], de Collazo [12], qui ont vu, en effet, que, « administrée à dose physiologique, l'insuline provoque ordinairement une glycogénopexie hépatique et musculaire, pour peu que l'organisme possède, à ce moment, la quantité de glucose nécessaire à une mise en réserve. A doses fortes, non couvertes par des quantités adéquates d'hydrates de carbone, l'insuline entraîne, au contraire, le plus souvent, une diminution du glycogène ». (E. Aubertin [4].)

Dudley et Marrian [18] ont vu aussi que les doses d'insuline convulsivantes raréfient le glycogène du foie et des muscles, au point de le faire presque entièrement disparaître. Il nous a semblé que ce devait être au moment où le glycogène était presque épuisé que se produisait la rupture de l'équilibre azoté.

Aussi nous avons dosé le glycogène du foie et des muscles de deux de nos chiens (E et F) :

a) lorsqu'ils étaient en équilibre azoté;

- b) lorsqu'ils étaient en déséquilibre;
c) pour l'un d'entre eux (F), quand on eut rétabli l'équilibre azoté.

Les résultats de ces expériences confirmèrent nos hypothèses. Lorsque l'animal perdait de l'azote, le glycogène était toujours très diminué, surtout dans le foie, en comparaison de ce qu'il était au moment de l'équilibre azoté. Si l'on ramenait l'animal en équilibre, le taux du glycogène remontait.

Les teneurs initiales du foie en glycogène n'étaient pas très élevées⁽¹⁾, car nous avons opéré sur des fragments d'organe frais non débarrassés du sang qui les imprégnait. Pour doser le glycogène du foie, on doit, en effet, agir très rapidement après l'ablation du fragment d'organe, si l'on veut avoir des résultats aussi exacts que possible. C'est pourquoi nous avons préféré opérer nos dosages sur des tissus humides, plutôt que sur des tissus secs.

CHIEN E

INSULINE	GLUCOSE	ÉQUILIBRE AZOTÉ	GLYCOGÈNE	
			FOIE	MUSCLES
0	0	+ 0.187	3.880	1.780
30 u	0	— 0.199	1.913	1.394
30 u	50 g.	+ 0.902	2.404	1.922

CHIEN F

0	0	+ 0.244	2.920	1.860
30 u	0	— 0.436	1.290	1.337

(1) Teneur du foie de chien en glycogène : chiffres moyens, 0,80 p. 100 (G. Meillère et M. Lœper, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1901); 3,09 à 9,07 p. 100 (Garnier, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1899); 3,19 à 4,36 p. 100 (Delprat, *Maly's Jah.*, XI, 1881); 4,76 p. 100 (Butte, *C. R. de la Soc. de biol.*, 46, 1894); 3,406 à 8,98 p. 100 (Parhon, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1913); 6,141 à 10,849 p. 100 (Slosse, *du Bois Raymond's Archiv.*, 1890); 1,74 à 12,12 p. 100 (Bierry et Gruzewska, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1912); 3 à 4 p. 100 et, chez des animaux bien nourris, 10 p. 100 (Challet, thèse Bordeaux, 1916), et même dans ce cas, 18,69 p. 100 (Schondorf, *Pfl. f. d. Ges. physiol.*, XCIX).

On nous objectera que les réserves glycogéniques sont simplement diminuées, mais non épuisées, quand la déperdition d'azote se produit, et que, dans ces conditions, il est étonnant que l'organisme fasse appel à d'autres réserves plutôt que d'utiliser celles qui lui restent en glucides. Mais l'épuisement des réserves glycogéniques n'est pas compatible avec la vie, et il est vraisemblable qu'il existe un seuil au-dessus duquel la dénutrition azotée se produit automatiquement.

4° D'ailleurs, si l'hypothèse où nous nous sommes placé est vraie, des doses encore plus fortes d'insuline (40 à 50 unités) doivent entraîner une dénutrition azotée plus rapide, si cette augmentation des doses ne s'accompagne d'aucune modification de la teneur de la ration en glucides. C'est précisément ce qui s'est produit.

Le chien D, par exemple, qui, avec 20 u. fixait près de 2 grammes d'azote, et, avec 30 u., 0 gr. 846, fut déséquilibré après trois injections de 50 u. (1). (15-21 fév.)

5° Inversement, l'administration de glucides alimentaires supplémentaires, au moment où l'insuline entraîne une déperdition azotée, doit, toujours dans l'hypothèse où nous nous sommes placé, entraver cette déperdition d'azote. C'est ce que nous avons obtenu d'une façon constante au cours de nos expériences.

Ainsi, le chien A, qui, après quelque temps de cure insulinique, excréta un excès de (—) 0 gr. 284 sur l'azote ingéré, fixa à nouveau et jusqu'à (+) 0 gr. 952 de N, lorsqu'on lui administra, en même temps que l'insuline (50 u.), 125 grammes de sucre (tableau II).

Perdant en moyenne avec 20 u. (—) 0 gr. 368 de N par jour,

(1) Cette expérience n'a pas pu se poursuivre pendant longtemps, et nous n'avons pu la réaliser souvent, car avec des doses semblables d'insuline et les régimes que nous avons adoptés, des accidents hypoglycémiques graves devaient fatalement se produire et nécessiter l'administration de sucre en grande abondance.

Tel est le cas de notre chien C, chez qui l'injection de 40 u. déterminait des accidents insuliniques, nécessitant l'injection de sérum glucosé et l'ingestion de sucre.

le chien D fixa, avec la même dose d'insuline, mais en recevant quotidiennement 25 grammes de sucre, (+) 0 gr. 242 d'azote pendant une semaine et (+) 1 gr. 336 la semaine suivante. Durant une troisième semaine, on continua l'insuline (20 u.) sans faire ingérer de sucre à l'animal : le gain ne fut alors que de (+) 0 gr. 522 (tableau VI).

Le chien E faisait une perte quotidienne de (—) 0 gr. 499 avec 30 u. En ajoutant à son régime 50 grammes de sucre, il fixa (+) 0 gr. 902 (tableau VII).

6° D'ailleurs, il est à noter que, si l'augmentation des doses d'insuline s'accompagne d'une augmentation parallèle et proportionnelle de la teneur du régime en glucides, jamais il ne se produit de dénutrition azotée, et chaque fois que nous avons ajouté du sucre à la ration de l'animal, de l'azote a été fixé.

Ainsi, le chien A, qui, avec 30 u. d'insuline, fixait 0 gr. 754 d'azote, fixa avec 30 u. et 20 grammes de sucre, 1 gr. 035 de N par jour, tandis qu'avec 20 grammes de sucre sans insuline, il ne fit qu'un gain de 0 gr. 886 (tableau III).

Le chien C, qui faisait un gain quotidien de 0 gr. 430 avec 20 u., économisa avec 40 u. et 50 grammes de sucre 3 gr. 061 (tableau V).

7° Enfin, lorsqu'un animal soumis à un régime fixe, de faible teneur en glucides, a été, au bout d'un certain temps, mis en état de dénutrition azotée par une dose moyenne d'insuline (20 à 30 u.), on peut, si l'on arrête alors l'insuline et si on donne, pendant quelque temps, une forte ration hydrocarbonée, lui permettre, grâce à la reconstitution de ses réserves glycogéniques, de supporter ensuite, avec le régime initial, les mêmes doses d'insuline pendant une nouvelle période.

Ainsi, le chien A, après une longue période d'injections d'insuline, fut mis en déséquilibre azoté (tableau II). Puis, durant trois semaines, l'animal reçut une alimentation très riche en hydrates de carbone, ce qui lui permit de refaire ses réserves (il augmenta, en effet, de 500 grammes au cours de cette période). Lui injectant, alors, à nouveau, de l'insuline,

son bilan azoté devint fortement positif, même avec des injections de 30 u. d'insuline (tableau III).

Le chien D s'est, lui aussi, montré particulièrement typique à cet égard. Ayant été mis en état de dénutrition azotée, à la suite d'injections quotidiennes de 20 u. pratiquées pendant une période de vingt-deux jours, cet animal reçut, durant quatorze jours, un supplément d'hydrates de carbone, en même temps que de l'insuline à la même dose que précédemment. Pendant ce temps, il fixa de l'azote, et continua à en fixer par la suite, lorsqu'on eut supprimé cet excès d'hydrocarbures, jusqu'au jour où des doses d'insuline, variant de 20 à 50 u., eurent raison, à nouveau, des réserves glycogéniques de l'animal (tableau VI).

8° Puisqu'il en est ainsi, des chiens mis en expérience, en mauvais état de nutrition, doivent — toujours dans les conditions de régime précédentes (équilibre azoté avec une ration faiblement hydrocarbonée) — être mis rapidement en état de déséquilibre azoté, sous l'influence de doses moyennes ou même faibles d'insuline. C'est ce qui s'est produit dans le cas du chien B.

Cet animal, en effet, pauvre fox dont les os saillaient sous la peau, fut déséquilibré après une semaine d'injections quotidiennes de 3 unités d'insuline, soit 0 u. 8 par kilo. Son excrétion azotée passa de + 0 gr. 024 à — 0 gr. 170, et après sept injections d'insuline de 10 u., à — 0 gr. 392.

Conclusions.

1° Il résulte des données précédentes que, administrée à des animaux normaux en état d'équilibre azoté, l'insuline est susceptible de provoquer aussi bien une déperdition qu'une fixation d'azote, suivant les conditions d'expériences.

2° Lorsque l'organisme dispose de quantités de glucides (glucides alimentaires et glycogène tissulaire) suffisantes pour couvrir, sans abaisser ses réserves glycogéniques au-dessous

d'un certain seuil, la consommation de luxe réalisée par une quantité déterminée d'insuline, il y a fixation d'azote, cette fixation étant liée au rôle d'épargne bien connu qu'exercent les glucides dans la nutrition azotée.

3° Dans le cas contraire, il y a déperdition d'azote, due à la désintégration d'une certaine quantité de protides tissulaires, qui, après désamination, sont vraisemblablement transformés en glucides pour faire face aux métabolisations actionnées par l'insuline.

4° Il ressort de ces conclusions que l'insuline, en définitive, n'agit pas directement sur l'équilibre azoté, mais seulement en fonction des sucres qu'elle métabolise (Aubertin et Mollaret [5]).

CHAPITRE V

DISCUSSION DES CONCLUSIONS

Dans la revue des travaux expérimentaux qui précédèrent les nôtres, nous avons vu que les auteurs avaient abouti aux conclusions les plus variées sur le rôle joué par l'insuline dans le métabolisme des protides. Les uns prétendirent que l'insuline augmentait l'excrétion azotée, d'autres qu'elle la diminuait, d'autres enfin que, selon les conditions d'expérience, elle faisait l'un et l'autre.

Quelques expériences ne contiennent pas de protocoles, et il est impossible de savoir à quoi s'en tenir. Au contraire, lorsque les renseignements sont suffisants, la plupart des résultats obtenus, comme nous allons le voir par l'étude critique de ces travaux, s'expliquent parfaitement, si l'on tient compte des divers points que nous avons précisés dans le chapitre précédent.

Après les recherches expérimentales, nous discuterons les opinions cliniques de certains auteurs, pour lesquels l'insuline agit directement et indépendamment sur chacun des trois métabolismes.

I. — Etude critique des recherches expérimentales antérieures.

Les résultats divergents obtenus s'expliquent en fonction des doses d'insuline employées et des quantités parallèles de glucides dont disposait l'organisme au moment où l'action de ces doses s'est produite. Chaque fois qu'une certaine pro-

portionnalité a été observée, il y a eu fixation d'azote; dans le cas contraire, déperdition. Bien entendu, on doit tenir compte à la fois des glucides alimentaires et des réserves glycogéniques.

Ainsi Wada [66], chez des lapins soumis à un régime juste suffisant, produisit une perte d'azote en injectant 4 unités par jour et une économie lorsqu'il n'administra que 2 unités.

Chez le même animal, Hawley et Murlin [26] montrèrent qu'une dose moyenne d'insuline produit, avec un régime relativement pauvre, une déperdition d'azote quand les réserves glycogéniques de l'animal ont été diminuées par un jeûne préalable.

Milhorat et Chambers [52] entrevirent clairement l'influence de l'état de nutrition. Etonnés de ne pas toujours observer une augmentation de l'azote urinaire après l'injection d'insuline, ils soumièrent leurs animaux à des périodes variables de jeûne. Deux à quatre jours de jeûne permettaient une diminution suffisante des réserves pour pouvoir ensuite les déséquilibrer.

Kudrjawzewa [34] obtint une fixation d'azote importante, s'élevant parfois à la moitié du taux normal. Mais ses animaux n'étaient pas soumis à un régime d'équilibre. Ils recevaient une alimentation ordinaire, et se trouvaient dans les meilleures conditions pour fixer de l'azote, puisqu'ils avaient suffisamment de glucides à leur disposition.

Sokley et Allan [64] obtinrent, dans les six heures qui suivirent l'injection d'insuline chez des animaux à jeûn, une déperdition d'azote due, sans doute, disent les auteurs, à ce que l'organisme, n'ayant pas assez d'hydrocarbones pour faire face aux combustions déclenchées par l'insuline, en emprunte à ses protides tissulaires, surtout si ses réserves glycogéniques sont peu abondantes.

Chez l'animal en bon état de nutrition, au contraire, ou bien chez celui qui, en même temps que l'insuline, reçoit

du sucre, l'hormone provoque une rétention d'azote, en raison du rôle d'épargne joué par les glucides. Mac Leod et Allan avaient d'ailleurs déjà signalé ce phénomène.

Hédon [27], chez un chien diabétique nourri exclusivement avec de la viande, vit l'insuline accentuer la dénutrition azotée. Introduisant alors des hydrocarbures dans la ration, il vit [28] l'insuline entraîner, au contraire, une forte fixation d'azote.

Plusieurs expérimentateurs ont, d'ailleurs, relevé, comme nous, l'influence économisante sur le métabolisme azoté de l'association insuline-glucose.

C'est ainsi que Goldblatt et Ellis [25], donnant du sucre à un animal qui présentait des accidents hypoglycémiques, observèrent une baisse très accentuée de l'excrétion azotée.

Milhorat et Chambers [32] virent que les hydrates de carbone, donnés régulièrement avec de l'insuline pendant une période de jeûne exerçaient une action d'épargne sur le métabolisme des protides.

Wada [66], Sokley et Allan [64], Janney et Shapiro [30], signalèrent également ce phénomène.

Toutes les expériences semblent donc pouvoir être interprétées de manière concordante. Pourtant, on ne manquera pas de nous objecter les résultats obtenus par H. Labbé et ses élèves, Theodoresco et Courtine.

A maintes reprises, H. Labbé et Theodoresco entretenirent les sociétés savantes : Académie de médecine [35], Académie des sciences [37], Société de thérapeutique [36], de l'action de dénutrition azotée exercée d'une façon régulière et prolongée par l'insuline chez l'animal normal.

Faites à une époque où commençaient à s'accréditer en clinique les cures d'engraissement par l'insuline, ces publications multiples ne pouvaient manquer de troubler les esprits. Comme nous l'avons vu, d'ailleurs, H. Labbé ne parlait-il pas plutôt de cures d'amaigrissement par l'insuline, les autres lui paraissant des plus problématiques ? Les conclusions de cet auteur sont catégoriques, mais les expériences

sur lesquelles elles s'appuient sont rapportées d'une manière plus fréquente qu'explicite; à peine trouvons-nous quelques chiffres, dans une note à l'Académie des sciences, qui nous éclairaient un peu sur la façon dont ont procédé les auteurs.

Trois chiens, pesant environ 8 kilos, furent soumis à un régime comprenant 110 grammes de viande et 100 grammes de pain et permettant l'établissement de l'équilibre azoté. Puis ils reçurent, à plusieurs jours d'intervalle, de 15 à 45 u. d'insuline sous la peau. L'azote total urinaire était dosé chaque jour et, en comparant les chiffres obtenus les jours d'injection à ceux obtenus les autres jours, on observa le bilan azoté. H. Labbé et Theodoresco conclurent de cette comparaison que l'insuline entraîne une hyperexcrétion azotée, déjà apparente avec des doses de 15 unités, et beaucoup plus marquée avec 45 unités.

Dans leurs expériences, la perte d'azote s'éleva, en moyenne, à 0 g. 15 par kilo et par jour, mais dépassa souvent ce chiffre. L'effet se poursuivit pendant plusieurs jours après une injection d'insuline, et l'équilibre azoté ne se rétablit pas tant que dura la période des injections. A la longue, le traitement entraîna une dénutrition progressive, et un animal mourut cachectique.

Les expériences de H. Labbé et Theodoresco concordent, dans les grandes lignes, avec les nôtres, en ce sens que les animaux ont été soumis dans les deux cas à des régimes à peu près semblables, et que, chaque fois que nous avons employé nous-même de fortes doses d'insuline, nous avons également obtenu, dans ces conditions, une déperdition d'azote.

Par contre, avec des doses de 15 unités, nous avons plus difficilement réalisé un déséquilibre azoté, sauf dans un cas, où nous avons affaire à un chien maigre et dans un état de nutrition déficient. La question se pose donc de savoir quel était l'état de nutrition des chiens de H. Labbé ?

L'auteur ne nous donne, sur ce sujet, aucun renseignement direct. Il nous dit seulement que ses animaux étaient en

état d'équilibre. Mais il est aisé de se rendre compte qu'il n'en a pas été ainsi peut-être dans tous les cas.

On peut calculer que la ration de protides des trois chiens correspondait à 3 g. 40⁽¹⁾ d'azote par jour. Or, le 22 février, avant toute injection d'insuline, le chien 2, par exemple, éliminait, rien que par les urines, 3 g. 88. L'écart apparaît déjà notable. Ceci ne donne cependant qu'une idée incomplète de la réalité, car l'azote s'élimine, non seulement par les urines, mais aussi par les fèces. Or, H. Labbé et Theodoresco n'ont jamais dosé l'azote fécal, et on se demande comment, dans ces conditions, ils ont pu réaliser un équilibre azoté !

Nous ne savons pas combien de temps les chiens furent maintenus à leur régime fixe avant d'être soumis à l'insuline. L'équilibre azoté fut-il, bien réalisé chez ces animaux au début des expériences, ou ces derniers n'étaient-ils pas déjà, au contraire, en état de dénutrition, de telle sorte que leurs réserves étaient diminuées, avant même l'intervention de l'hormone pancréatique ?

Au demeurant, que signifie cette comparaison de l'excrétion azotée urinaire d'un jour avec celle de la veille ou du lendemain ? Lorsqu'on veut étudier l'équilibre azoté, il faut comparer l'azote excrété à l'azote ingéré. Or, en opérant ainsi, on constate que les chiens de H. Labbé et Theodoresco ne furent pas toujours mis en état de déséquilibre azoté les jours où ils reçurent de l'insuline. Ainsi le chien 1, le 27 mars, reçut 15 u. d'insuline et n'excréta que 2 g. 76 d'azote urinaire, alors qu'il avait dû recevoir, comme d'habitude, 3 g. 40 d'azote alimentaire.

De plus, les observations de cet ordre ne peuvent s'effectuer, comme nous l'avons fait, que sur une période de plusieurs jours, car l'animal ne défèque pas régulièrement.

(1) Sachant, en effet, que les protides alimentaires fournissaient à ces animaux 87 cal. 4, nous en déduisons le chiffre de 3 g. 40 d'azote, obtenu de la façon suivante : $87 \text{ cal. } 4 : 4,1 = 21 \text{ g. } 3$ de protides; et $21,3 : 6,25 = 3 \text{ g. } 40$ d'azote.

Même en état d'équilibre azoté, un chien peut également éliminer par l'urine, à certains jours plus, à d'autres moins d'azote qu'il n'en reçoit. Il ne faut pas, en effet, exiger la rigueur mathématique en biologie, et on ne peut pas demander à un organisme, même mis dans des conditions identiques de vie et d'alimentation, de restituer tous les jours un nombre de grammes et de centigrammes égal à celui qu'il a absorbé.

En se rapportant à nos tableaux, on verra que nos chiens, qui étaient en équilibre si l'on considérait la moyenne de leurs excrétions de la semaine, fixaient de l'azote à certains jours et en perdaient à d'autres.

Dans leur note à l'Académie de médecine, H. Labbé et Theodoresco signalent que, si l'on supprime les hydrates de carbone du régime et qu'on les remplace par des graisses, la dénutrition azotée s'exagère. Il est curieux que ces auteurs ne se soient pas posé la question de savoir ce qui arrive quand on augmente parallèlement les hydrates de carbone de la ration et les doses d'insuline. Il est clair, dans tous les cas, que leurs résultats auraient été tout différents s'ils avaient, comme nous, réalisé cette recherche.

Il est vrai que quelques années plus tard, en 1928, B.-Eva Courtine [16] reprit, dans sa thèse, les expériences de H. Labbé, sous la direction de cet auteur, et fit varier les facteurs en fonction des doses et de l'alimentation. Les conclusions ne manquent pas, pourtant, d'être stupéfiantes ! Elle admet, en effet, « que l'élimination d'azote est constamment plus élevée chez les animaux soumis au traitement insulinaire que chez les témoins et que ce régime d'excrétion azotée persiste quelle que soit la ration alimentaire à laquelle les animaux en expérience sont soumis » !

B.-Eva Courtine a, au moins, le mérite de donner quelques détails sur ses expériences. Ils ne sont pas de trop pour apprécier ses résultats.

Une erreur fondamentale diminue d'abord la valeur de ses recherches. Pas plus que H. Labbé et Theodoresco, Eva Cour-

tine ne dose l'azote fécal. Elle se contente de l'estimer aux 15 p. 100 de l'azote alimentaire. Or, rien n'est variable, dans la réalité, comme cette valeur. Dans nos expériences, nous l'avons vu osciller entre 1,07 p. 100 et 14,57 p. 100 de l'azote alimentaire. Voici, d'ailleurs, les moyennes obtenues pour chacun de nos chiens :

Chien A, 9,43 p. 100;

Chien B, 5,20 p. 100;

Chien C, 5,64 p. 100;

Chien D, 3,45 p. 100;

Chien E, 6,26 p. 100;

Chien F, 2,19 p. 100,

soit une moyenne totale de 5,36 p. 100 de l'azote alimentaire. Nous sommes loin du chiffre indiqué par Courtine, et l'on comprend qu'elle ait pu ainsi arbitrairement trouver parfois des déséquilibres azotés théoriques.

Mais le détail des faits vaut d'être analysé. On peut diviser les expériences de Courtine en trois catégories, suivant que les animaux furent soumis à un régime d'équilibre, à un régime riche ou à un régime d'hypoalimentation.

1° RÉGIME D'ÉQUILIBRE.

L'expérience porte sur trois chiens : A, B, C. Le chien B sert de témoin. Les trois animaux, pesant respectivement 7 kg. 500, 12 kilos et 5 kg. 100, sont mis « en équilibre azoté » avec les régimes suivants :

Chien A : 100 g. de viande. + 80 g. de pain;

Chien B : 180 g. de viande + 100 g. de pain;

Chien C : 75 g. de viande + 50 g. de pain.

Les chiens A et C reçoivent 15 u. d'insuline tous les trois jours. Les résultats sont indiqués par les chiffres suivants, qui donnent les moyennes des dosages d'une période de vingt-cinq jours.

CHIENS	N	N	N	DIFFÉRENCE	POIDS
	ALIMENT.	URINAIRE	TOTAL		6 JUILLET-30 JUILLET
A	4.03	4.76	5.36	— 1.33	7.500- 7.500
B	6.56	6.35	7.31	— 0.75	12.000-12.500
C	2.86	2.94	3.36	— 0.50	5.100- 5.200

A la lecture de ces résultats, la première chose qui frappe, c'est que le chien témoin B fait une perte moyenne de 0 g. 75 d'azote par jour. Cet animal n'est donc pas en équilibre azoté, et il n'y a plus de comparaison possible, puisque le témoin n'est pas dans les conditions voulues.

Notre impression, d'ailleurs, est que ces chiens ont probablement été mal équilibrés ou que des erreurs se sont glissées dans les dosages d'azote. En effet, les chiens B et C ont augmenté de poids, et le chien A est resté en équilibre de poids, alors que tous trois étaient en état de dénutrition azotée prononcée.

B a perdu 0 g. 75 d'azote par jour, soit 18 grammes d'azote pour les vingt-quatre jours d'expérience, ce qui représente 112 g. 50 de protides. Cet animal a cependant augmenté de 500 grammes.

C a perdu 0 g. 50 d'azote par jour, soit 12 grammes en vingt-quatre jours et 75 grammes de protides. Pendant ce temps, son poids est passé de 5 kg. 100 à 5 kg. 200.

A a perdu 1 g. 33 d'azote par jour, soit 31 g. 92 en vingt-quatre jours et 199 g. 50 de protides. Malgré cette dénutrition intense, le poids de cet animal n'a pas varié.

D'autre part, il est à noter que la ration en protides du témoin fut proportionnellement beaucoup plus élevée que celle des chiens insulinés (180 g. de viande pour un chien de 12 kilos contre 100 grammes à un chien de 7 kg. 5). Il est donc probable que l'excrétion d'azote fécal de ce chien dut être plus marquée que pour les deux autres.

Enfin et surtout, 15 unités d'insuline pour des chiens de 7 et 5 kilos représentent des doses considérables pour une ration bien faible.

2° RÉGIME ALIMENTAIRE RICHE.

Les rations alimentaires sont les suivantes :

Chien A : 150 g. de viande + 100 g. de pain + 20 g. de graisse;

Chien B : même régime que ci-dessus;

Chien C : 100 g. de viande + 50 g. de pain + 15 g. de graisse.

Dans ces conditions, on obtient les résultats suivants (moyenne des chiffres d'un mois) :

CHIENS	N ALIMENT .	N URINAIRE	N TOTAL	DIFFÉRENCE	POIDS 6 Juillet-31 Août
A	5.73	4.57	6.58	— 0.85	7.500-7.750
B	6.56	5.07	6.03	+ 0.53	12.000-12.670
C	3.56	3.46	3.99	— 0.43	5.100-5.650

Comme on le voit, les deux chiens insulinés continuent à perdre de l'azote; le témoin, au contraire, en fixe.

Le résultat était à prévoir, car l'auteur, au lieu de 15 u., a injecté cette fois 40 u. au chien A et 30 u. au chien C sans augmenter parallèlement la ration de glucides. Seul un des chiens (A) reçut 20 grammes de pain de plus par jour.

3° HYPOALIMENTATION.

Les régimes sont devenus :

dans une première expérience :

Chien A : 20 g. de viande + 20 g. de pain;

Chien B : 30 g. de viande + 40 g. de pain;

Chien C : 15 g. de viande + 15 g. de pain,

et dans une deuxième :

Chien A : 25 g. de viande + 25 g. de pain;

Chien B : 38 gr. de viande + 50 gr. de pain;

Chien C : 20 gr. de viande + 20 gr. de pain.

Les chiens A et C reçurent ici respectivement 30 u. et 20 u. Les résultats furent les suivants :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

CHIENS	N ALIMENT.	N URINAIRE	N TOTAL	DIFFÉRENCE	POIDS 6 Juillet-30 Septembre
A	0.86	1.87	2.00	— 1.14	7.500-8.730
B	1.45	1.86	2.07	— 0.62	12.000-10.100
C	0.63	1.61	1.70	— 1.03	5.100-4.100

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

CHIENS	N ALIMENT.	N URINAIRE	N TOTAL	DIFFÉRENCE	POIDS 6 Juillet-6 Octobre
A	1.08	2.89	3.03	— 1.97	7.500-5.700
B	1.83	2.37	2.64	— 0.81	12.000-9.850
C	0.86	2.13	2.23	— 1.39	5.100-4.030

Comme on le voit, les animaux insulinés présentent une dénutrition azotée plus intense que les autres. Ceci encore était à prévoir, étant donnée l'énorme disproportion entre les doses d'insuline et les quantités de glucides administrées. Un des chiens, d'ailleurs, mourut d'hypoglycémie.

On peut dire, pour conclure, que, dans aucune de ses expériences, Eva Courtine n'a veillé à maintenir une certaine proportion entre les doses de glucides données et les quantités d'insuline injectées; ces dernières furent toujours trop fortes. C'est là et là seulement, que réside la contradiction, soulignée par H. Labbé, Theodoresco et Courtine, entre les résultats que donne l'insuline dans les états de dénutrition en clinique et les résultats expérimentaux qu'ils ont obtenus. Nos expé-rien-

ces le prouvent surabondamment et elles se trouvent, du même coup, confirmées par les recherches des auteurs précédents.

II. — Etude critique des opinions cliniques de certains auteurs.

Ainsi, toutes ces recherches expérimentales tendent plus ou moins à établir que l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté est un effet indirect de l'hormone pancréatique. Elle n'agit sur ce métabolisme que dans la mesure où elle agit sur celui des glucides.

D'autre part, actuellement, tous les cliniciens sont d'accord pour reconnaître l'heureux effet de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté dans le diabète ou dans toute autre affection. La question se pose donc de savoir, si, à l'état pathologique, l'effet de l'insuline sur la nutrition azotée peut toujours s'expliquer de la même façon.

Marcel Labbé [40], constatant que l'insuline corrige toutes ces perturbations, en conclut que « le trouble du métabolisme protidique est bien, comme le trouble du métabolisme des glucides et des lipides, sous la dépendance de l'insuffisance de sécrétion du pancréas », et que, par suite, « ces troubles ne se produisent point par l'intermédiaire du défaut d'utilisation des hydrocarbonés, comme certains auteurs l'avaient prétendu, mais résultent directement de l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas ».

Ainsi, pour Marcel Labbé, du fait que l'insuline agit sur les trois métabolismes, elle agit indépendamment sur chacun d'eux et, par suite, les troubles des métabolismes lipidique et protidique, dans le diabète, ne sont pas secondaires à ceux du métabolisme glucidique; ces trois catégories de troubles apparaissent dans le diabète du fait de l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas, qui règle les trois métabolismes.

A côté de cette conception, il en est une autre plus généralement admise, car plus conforme à ce qu'enseigne la physiologie. Dans le diabète, le trouble constant réside dans le métabolisme des glucides; dans certains cas, on observe aussi des symptômes traduisant des perturbations des métabolismes azoté et gras. Lorsqu'on injecte de l'insuline à un diabétique, les troubles du métabolisme hydrocarboné sont corrigés et aussi, quand ils existent, ceux des autres métabolismes; la viciation du métabolisme hydrocarboné détermine donc celle des deux autres métabolismes; sa correction par l'insuline entraîne, secondairement, celle des deux autres.

Les preuves fournies par M. Labbé pour démontrer l'action directe de l'insuline sur le métabolisme azoté sont :

- a) l'indépendance d'évolution des troubles des divers métabolismes au cours de l'insulinothérapie dans le diabète;
- b) l'action de l'insuline sur les états de dénutrition azotée non diabétiques.

1° Marcel Labbé [41] admet que « dans le diabète grave avec dénutrition azotée, c'est par une action directe, et sans passer par l'intermédiaire du rétablissement de la fonction glycogénique, que l'insuline fait cesser les troubles du métabolisme azoté et la dénutrition azotée. Ce qui le prouve, dit-il, c'est que, lorsqu'on traite par l'insuline un grand diabétique acidosique, on voit d'abord disparaître l'acidose et l'hyperglycémie, et, plus longtemps après, la dénutrition azotée ». L'auteur, à plusieurs reprises [39] [40] [41], a insisté sur le fait que le métabolisme des protides se rétablit souvent bien après ceux des glucides et des lipides. « Si la dénutrition azotée, dit-il, dépendait simplement du trouble glycogénique, elle aurait dû cesser aussitôt après que la fonction glycogénique était rétablie. »

Cet argument n'est pas nouveau. Il a déjà été employé par Widal, Abrami, Weill et Laudat [67], qui, remarquant que l'amélioration de la cétose et celle de la glycosurie ne se font

pas toujours parallèlement, ont pensé qu'il y avait peut-être lieu d'admettre une action directe et parfois élective de l'insuline sur la formation des corps cétoniques.

Mais, en réalité, toute dissociation dans l'action de l'insuline sur la glycosurie et la glycémie d'une part, et sur les autres symptômes fondamentaux du diabète d'autre part, ne signifie pas que tous ces troubles n'ont pas entre eux des rapports étroits. La glycémie, dont la glycosurie n'est que la conséquence, est, en effet, une somme —, la résultante, en un temps donné, d'une foule d'actions de sens contraires se produisant dans les humeurs et les tissus. Comme toute moyenne, elle ne nous donne qu'une idée infidèle de ce qui peut se passer dans chaque département dont elle résume les états. Et le fait que la glycémie n'a pas baissé parallèlement à la cétonémie ne constitue pas une preuve qu'il ne s'est pas produit quand même, dans la profondeur des tissus, des métabolisations de glucides suffisantes pour, au moins, atténuer ce trouble particulier. D'ailleurs, les perturbations du métabolisme azoté et de celui des corps gras n'existent que dans certaines formes de diabète.

Si l'insuline régissait à la fois les trois métabolismes, on ne conçoit pas comment sa déficience pourrait entraîner, tantôt exclusivement des troubles du métabolisme des glucides (diabète sans dénutrition), tantôt des troubles des trois métabolismes (diabète avec dénutrition). Il est beaucoup plus conforme à la physiologie et aussi à la clinique de dire que la viciation du métabolisme hydrocarboné, suivant son importance ou peut-être ses particularités, provoque, secondairement ou non, la viciation des deux autres métabolismes, ce qui peut se traduire par l'acétonurie et l'azoturie.

L'acétonurie reconnaît, en effet, chez le diabétique, une double cause : d'une part, l'impossibilité dans laquelle se trouve l'organisme diabétique de brûler ses hydrates de carbone empêche la bonne combustion des graisses, celles-ci n'étant brûlées complètement, comme l'a dit Hirschfeld, qu'au feu des hydrates de carbone; d'autre part — et ce facteur paraît

être essentiel — l'appauvrissement du foie en glycogène, dû à l'incapacité de cet organe à fixer le glucose sous forme de glycogène : « C'est, en effet, dans le foie que l'on trouve, à l'autopsie des diabétiques, le plus d'acide β -oxybutyrique (Geelmuyden, R. Sassa). De plus, un cétoène quelconque, passant en circulation artificielle à travers cet organe, fournit au sang efférent bien plus d'acétone quand cette glande est pauvre que lorsqu'elle est riche en glycogène. » (Lambling [45].)

Quant à l'azoturie, elle est due à ce que l'alimentation devient insuffisante chez le diabétique, son organisme étant spolié par l'élimination urinaire de glucose, d'une grande partie de l'énergie totale des aliments. L'organisme diabétique essaie alors de remédier à cette insuffisance en prélevant ses réserves de protides. Ainsi le bilan azoté devient négatif : l'azote éliminé est supérieur à l'azote reçu.

Lorsqu'on entreprend chez un diabétique une cure insulinaire, que se passe-t-il ? « On voit d'abord disparaître, dit Labbé [40], l'acidose et l'hyperglycémie, et, plus longtemps après, la dénutrition azotée. » Telle est la raison pour laquelle l'insuline agirait, à en croire cet auteur, indépendamment sur les trois catégories de troubles.

Mais l'acidose et la dénutrition azotée sont deux phénomènes différents, sur lesquels il est parfaitement logique d'admettre que la métabolisation des glucides puisse agir séparément et d'une manière même successive.

La cétose résulte d'un défaut de destruction des déchets protidiques et lipidiques. Aussitôt que l'organisme peut, grâce à l'insuline, brûler un peu d'hydrates de carbone, les corps cétoènes sont détruits; mais il faut attendre, pour voir cesser la dénutrition azotée, que le métabolisme des glucides soit redevenu suffisamment normal pour que l'organisme retrouve, dans leur combustion, l'énergie qui lui est nécessaire, et que, par suite, il n'ait plus besoin de recourir à ses protides de réserve.

Il ne nous semble donc pas que l'on puisse tirer du rétablissement progressif des troubles du métabolisme dans le

diabète grave un argument en faveur de l'action directe de l'insuline sur les lipides et les protides. Si cette action directe existait, les troubles devraient, au contraire, disparaître tous en même temps. Si la dénutrition azotée dépendait exclusivement de l'insuffisance de l'hormone pancréatique, elle devrait cesser dès que l'on donnerait à l'organisme un supplément de cette hormone; et nous ne voyons pas comment, si l'insuline agit directement sur le métabolisme protidique, l'excrétion azotée peut ne pas être influencée par les premières injections d'insuline, et néanmoins être ramenée à la normale après quelque temps de traitement. Si, au contraire, l'insuline n'exerce une action que sur les hydrates de carbone, on comprend que les troubles de la glycémie soient d'abord améliorés; puis que, peu à peu, les autres troubles disparaissent.

2° De plus, Marcel Labbé [41] voit, dans l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté dans les états de dénutrition non diabétiques, une preuve de l'action directe de l'insuline. Dans ce cas, « ce ne peut être, dit-il, par une action intermédiaire faisant disparaître le trouble du métabolisme hydrocarboné que l'insuline rétablit le métabolisme protidique normal et l'équilibre azoté ».

L'insuline, disons-nous, corrige les perturbations du métabolisme protidique observées dans le diabète en corrigeant les troubles du métabolisme des glucides. Or, dans certaines affections, bien qu'il n'y ait aucune viciation apparente du métabolisme glucidique, on observe une dénutrition azotée qu'enraye facilement l'insuline. Donc, dit Marcel Labbé, puisqu'il n'y a pas de troubles du métabolisme hydrocarboné, ce n'est pas en les corrigeant que l'insuline supprime le déséquilibre azoté.

Ce raisonnement vaudrait si l'insuline agissait sur les glucides uniquement lorsque leur métabolisme est perturbé. Or, tout le monde sait que l'insuline agit sur ce métabolisme, même lorsqu'il est normal, puisqu'elle fait baisser la glycémie de l'organisme sain. Dès lors, il n'est pas impossible que,

en activant la combustion des glucides, l'insuline corrige les troubles du métabolisme des protides. Et bien que ces troubles ne soient vraisemblablement pas dus, dans les états de dénutrition non diabétiques, à une imperfection du métabolisme glucidique, rien ne s'oppose à ce que l'insuline agisse quand même sur ce métabolisme, pour ramener à la normale celui des protides.

C'est par le même mécanisme que s'explique l'action de l'insuline dans les cures d'engraissement. L'hormone pancréatique, obligeant l'organisme à augmenter sa consommation d'hydrates de carbone, lui fait économiser, du même coup, une partie des protides de son alimentation.

Au Congrès de Liège, M. E. Aubertin avait déjà fait remarquer que « l'insuline n'a pas qu'un rôle de thérapeutique substitutive. Elle peut déterminer, dit-il, une consommation de luxe des sucres. Et, comme ceux-ci exercent une action d'épargne bien connue dans l'économie des protéines, il paraît logique d'admettre que c'est par ce mécanisme qu'elle exerce ses heureux effets dans ce domaine, au cours des cures d'engraissement. » [3].

Nos expériences nous ont montré que l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté normal varie avec la quantité de glucides dont dispose l'organisme. Ainsi, lorsque la dose d'insuline injectée entraîne la combustion d'une quantité de glucides supérieure à celle que fournit l'alimentation, l'organisme doit recourir à ses réserves hydrocarbonées. Mais il ne peut les faire baisser au-dessous d'un certain niveau, sans qu'il se produise un déséquilibre azoté.

D'autre part, chaque fois que, faute d'un apport en glucides suffisant, nous avons obtenu une rupture de l'équilibre azoté, nous avons pu, par simple addition de glucides à l'alimentation, rééquilibrer le bilan. Or, si l'insuline agissait directement sur les protides, son action devrait s'exercer toujours dans le même sens, quelle que fût la teneur du régime en sucre, ou la quantité de glucides métabolisée dans l'économie. C'est ce qu'avaient prétendu H. Labbé, Theodoresco

et Courtine, mais nous avons montré combien leurs conclusions étaient erronées, et, dans nos expériences, l'insuline a toujours agi sur le métabolisme azoté en fonction de son action sur le métabolisme hydrocarboné.

Rien n'empêche alors d'admettre que, dans les cas de troubles isolés du métabolisme des protides, leur correction par l'insuline s'opère par l'intermédiaire de son action directe sur les glucides.

L'insuline, en effet, est sans action nuisible sur les protides, lorsqu'on l'administre à un sujet sain recevant une grosse ration d'hydrates de carbone. Elle exerce, dans ce cas, une action bienfaisante d'épargne; les besoins énergétiques de ce sujet étant couverts par la combustion des glucides, son organisme peut mettre les protides de son alimentation en réserve; c'est ce qu'on réalise dans les cures d'engraissement.

Les hydrates de carbone jouent, en effet, un rôle d'épargne vis-à-vis des protides (Landergren, Cederentz, Cathcart, Kayser et Ringer, cités par E. Aubertin [3]), et cette action est augmentée par l'insuline. Nos animaux d'expérience ont constamment fixé plus d'azote, lorsque, leur administrant un supplément d'hydrates de carbone, on leur injectait, en même temps, quelques unités d'insuline.

Janney et Shapiro [30], nous l'avons vu, firent la même remarque. Dans leurs expériences sur des individus normaux, en équilibre azoté, ils virent qu'une quantité de glucose, donnée seule, économisait 2,30 p. 100 de l'azote de leur ration, tandis qu'avec administration d'insuline, elle en économisait 13,56 p. 100.

Il nous semble, dès lors, impossible de prétendre, comme le fait M. Labbé, qu'il n'existe aucune preuve que l'action de l'insuline s'exerce sur le métabolisme azoté par l'intermédiaire de son action sur les sucres.

Pour prouver une action directe de l'insuline sur les protides, il faudrait pouvoir détruire chez un animal l'équilibre azoté, quelle que soit la quantité de glucides de sa ration. Or, jusqu'à ce jour, cela a été impossible.

L'opinion que M. E. Aubertin émettait, il y a deux ans, au Congrès de Liège, à propos du mécanisme par lequel s'exerce le rôle eutrophique de l'insuline, est donc pleinement justifiée. Seule elle s'appuie sur des faits, seule elle satisfait l'esprit. « J'apprécie beaucoup, disait Brull à ce Congrès, les vues très claires de M. Aubertin, qui se contente d'une action directe sur le métabolisme hydrocarboné avec répercussion sur celui des graisses et des protéines, sans vouloir faire des métabolismes gras, protidique et glucidique, des compartiments étanches, dans lesquels l'insuline agirait séparément, car c'est là une conception étroite, non conforme aux progrès actuels de la physiologie. »

CHAPITRE VI

ETUDE DU MECANISME D'ACTION DE L'INSULINE SUR LE METABOLISME AZOTE

Etant donnés les résultats que nous avons obtenus et la critique précédente des diverses recherches effectuées par les auteurs, on peut poser les conclusions suivantes :

1° L'insuline peut corriger les perturbations du métabolisme azoté, qu'elles soient accompagnées ou non de troubles du métabolisme hydrocarboné;

2° Lorsqu'une dose donnée d'insuline est couverte par une quantité suffisante de glucides, elle détermine un gain d'azote;

3° Lorsque l'organisme ne dispose pas, au contraire, d'une quantité suffisante de glucides pour couvrir l'action de l'insuline, il se produit une perte d'azote.

Donc l'insuline, qui est capable de régulariser le métabolisme des protides lorsqu'il est troublé, et même de l'améliorer lorsque, déjà, il est normal, peut aussi, dans certaines conditions, le perturber. L'hormone langheransienne se comporte donc comme une arme à double tranchant.

On s'explique ainsi qu'au moment où l'on introduisait l'insuline dans la thérapeutique des états de maigreur, H. Labbé ait pu prétendre qu'une pareille cure était vouée à l'échec, et que, au contraire, tôt ou tard, l'insuline deviendrait le médicament de l'obésité. Cet auteur s'appuyait sur ses expériences (rapportées plus haut), dans lesquelles il méconnut le rôle joué par les glucides dans l'action de l'insuline sur le métabo-

lisme azoté, rôle dont les cures d'engraissement sont le plus bel exemple, puisqu'on associe aux injections d'insuline un régime hypersucré. Nous ignorons si, un jour, quelque clinicien aura l'audace de faire courir à un obèse les risques que comporte un appauvrissement intense et prolongé de la teneur des tissus en glucides, condition nécessaire de l'amaigrissement par l'insuline; mais nous savons, par contre, qu'une cure d'engraissement, bien conduite, avec cette hormone est dépourvue de danger et a de grandes chances de succès.

Par quel mécanisme l'insuline parvient-elle, en agissant sur le métabolisme des glucides, à influencer le métabolisme des protides ? Nous allons exposer notre opinion sur ce sujet, après avoir rappelé, auparavant, les nombreux rapports qui existent entre ces deux métabolismes.

1. — Rapports existant entre le métabolisme des glucides et celui des protides.

Le glucose du sang est, dit-on souvent, le combustible qui alimente l'organisme des vertébrés. Or, ce glucose que le sang transporte jusqu'aux tissus qui le brûlent, doit, pour être utilisé par eux, provenir du glycogène du foie.

L'alimentation apporte à l'organisme des matériaux capables de fournir du glucose, et ceux-ci, amenés par la circulation jusqu'au foie, sont transformés en glycogène et, sous cette forme, retenus par lui. Puis ce glycogène, au fur et à mesure des besoins, est distribué à l'organisme. Grâce à un balancement entre la glycogénopexie et la glycogénolyse, le taux de glucose du sang présente une relative fixité.

Les matériaux capables de fournir du glucose sont, avant tout, les hydrates de carbone contenus dans les rations habituelles. Mais l'organisme dispose encore d'autres sources. Ainsi, depuis les expériences de Lüthje et de Pflüger, il est établi avec certitude que les protides produisent du glucose dans l'organisme.

1° PRODUCTION DE GLUCOSE A PARTIR DES PROTIDES (1).

On a cherché, en les donnant à des malades diabétiques ou à des chiens en état de diabète phloridzique, quels sont les fragments de la molécule des protides qui font apparaître dans l'urine un surplus de sucre. On a vu ainsi que huit acides aminés, en particulier, peuvent être producteurs de glucose.

a) *Le glycocolle* (Ringer et Lusk). — Ses deux atomes de C sont transformés en sucre. Cette transformation se fait, sans doute, par polymérisation de la glycoaldéhyde, dérivant par réduction de l'acide glyoxylique, dû lui-même à la désamination du glycocolle.

b) *L'alanine* (Ringer et Lusk, Dakin). — Ses trois atomes de C sont utilisés. Sa désamination donne, par oxydation, l'acide pyruvique et, par hydrolyse, l'acide lactique. L'acide pyruvique est producteur de sucre chez le diabétique (Ringer; Dakin et Janney; Cremer) tout comme l'acide lactique (Mandel et Lusk; Embden et Salomon). Ce dernier serait transformé en glucose en passant par les étapes du méthylglyoxal et de l'aldéhyde glycérique (Dakin; Neuberg). Deux molécules d'aldéhyde glycérique donneraient, par polymérisation, le glucose.

c) *La sérine*. — Les trois atomes de C de sa molécule servent à la synthèse du sucre. Par désamination, on a l'aldéhyde α -céto- β -oxypropionique, qui, par réduction, donnerait l'aldéhyde glycérique, puis le glucose.

d) *La cystine*. — Elle produit du sucre par ses six atomes de C, mais on ignore par quel chemin.

e) *L'acide aspartique*. — Ringer et Lusk ont vu que trois atomes de C, sur quatre, peuvent être considérés comme ayant servi à cette synthèse. La désamination de cet acide, par hydrolyse, donne l'acide malique, producteur de sucre

(1) Inspiré de Lambling [45].

dans l'organisme (Ringer, Frankel et Jonas). Sa désamination, par oxydation, donnerait l'acide α -céto-succinique, que la pulpe de foie ou de muscle dédouble, *in vitro*, en CO_2 et acide pyruvique, également producteur de sucre.

f) *L'acide glutamique*. — Trois des cinq atomes de cet acide servent à la synthèse du sucre (Lusk). Les étapes entre l'acide glutamique et le glucose peuvent être soit l'acide glycérique, producteur de sucre (Ringer et Lusk; Woodyatt, Embden et Oppenheimer), soit l'acide α -céto-glutarique, puis l'acide succinique, ce dernier pouvant donner du glucose (Ringer).

g) *L'ornithine*. — Trois des cinq atomes de C servent à la production du sucre (Dakin). Le terme intermédiaire est vraisemblablement l'acide succinique.

h) *La proline*. — Elle ne participe à la synthèse du sucre que par trois de ses cinq atomes (Dakin). Comme elle donne aisément de l'acide glutamique, elle doit prendre, pour aboutir au glucose, le même chemin que cet acide.

Ces recherches sur la formation de glucose à partir des protides ont été confirmées, dans ces dernières années. Rapport [60] a signalé la formation de glycogène dans le foie, qui suivait l'administration de protides à des animaux normaux. Wilson et Lewis [70], faisant ingérer à des rats, à jeun depuis 24 heures, de l'alanine-*d*, observèrent un taux moyen de glycogène du foie de 0,65 p. 100, après trois heures d'absorption; tandis que chez les animaux de contrôle, ce taux n'était que de 0,2 p. 100. L'ingestion d'acide glutamique-*d* fut suivie aussi d'une légère augmentation du glycogène du foie.

Cori [14] conclut que, si la formation de glycogène, à partir des acides gras, n'a pas été mise nettement en évidence, sa formation à partir des acides aminés comme à partir du glycérol est bien démontrée.

Quelle quantité de sucre l'organisme peut-il tirer des protides ? Théoriquement, A. Gautier, Ch. Bouchard, en partant

de la formule de l'albumine et en établissant une équation hypothétique de transformation de cette molécule en glucose, calculèrent que 100 grammes d'albumine donnaient 55 grammes de glucose. Chauveau, admettant que les protides se transforment en graisses, qui, par oxydation, donnent du glucose, trouve un rendement de 80,5 p. 100.

Expérimentalement, en se rapportant aux quantités de sucre que l'on voit apparaître dans l'urine du chien diabétique ou de l'homme en état de diabète avancé, et ne recevant l'un et l'autre que de l'albumine, on trouve des chiffres de glucose compris entre 56 et 80 grammes pour 100 grammes d'albumine (Lambling [45]).

2° PRODUCTION D'ACIDES AMINÉS A PARTIR DE GLUCOSE.

Si les protides peuvent donner du glucose, les glucides peuvent, de leur côté, par synthèse, construire des acides aminés.

Le glucose, dans l'organisme, se décompose en acide lactique, puis, à un degré de dégradation plus avancé, en alcool et acide carbonique.

Nous avons vu, par ailleurs, que l'alanine donne du sucre, en passant par les étapes d'acide pyruvique, d'acide lactique et d'aldéhyde glycérique.

L'acide lactique de l'organisme reconnaît donc deux sources. Il provient, d'une part, de la transformation du glucose dans les tissus et, d'autre part, de la destruction des protides. L'acide lactique, terme intermédiaire de la combustion des glucides, peut, en passant par l'étape de l'aldéhyde glycérique, donner par régénération du glucose.

Cori et Cori [45] ont vu que l'ingestion ou l'injection de lactate de sodium produisait un dépôt de glycogène dans le foie et que 40 à 95 p. 100 du lactate absorbé en trois heures était gardé par cet organe sous forme de glycogène.

Donc l'acide lactique, qu'il soit d'origine glucidique ou d'origine protidique, peut donner du glucose. Mais il peut donner aussi, par synthèse, des acides aminés.

Ainsi Embden et Schmitz ont réalisé la synthèse de l'alanine en faisant passer en circulation artificielle, à travers le foie, de l'acide lactique.

On voit donc que si, de l'alanine on peut arriver au glucose, du glucose on peut remonter à l'alanine.

Cette pénétration des métabolismes hydrocarboné et azoté éclaire « l'un des phénomènes les plus considérables de la nutrition, à savoir : la supériorité des hydrocarbonés vis-à-vis des graisses dans l'épargne de l'albumine... Au cours de la dégradation des protéiques, l'organisme est donc en mesure de faire halte au niveau de l'acide α -cétonique (provenant de la désamination des acides aminés) et de refaire, par synthèse, de l'acide primitif. Mais alors on comprend pourquoi un surplus de sucre fourni à l'organisme permet l'épargne d'une certaine quantité d'albumine, puisque avec des acides cétoniques, sortis des sucres, et de l'ammoniaque, déchet des protéiques, les tissus peuvent refaire des acides aminés, c'est-à-dire les constituants des albumines. Les acides gras des graisses, au contraire, dont l'attaque a lieu en β , sont, par là, exclus de cette collaboration. » (Lambling [45]).

Cette transformation des protides en sucre semble, à cet auteur, un moyen qu'emploie l'organisme pour soustraire la partie carbonée de la molécule protéique à la désassimilation hâtive qui lui est imposée quant à sa partie azotée, et qui est menée rapidement après l'ingestion. La destruction des protides commence, en effet, très vite après leur absorption. L'excrétion d'azote urinaire atteint bientôt son maximum, car les acides aminés sont rapidement désaminés; il en résulte la production d'ammoniaque éliminé sous forme d'urée.

L'élimination du C à l'état d'acide carbonique, après un repas de protides, est, au contraire, assez régulière, car, l'acide désaminé n'est pas consommé sur-le-champ. L'organisme en fait du sucre, qu'il peut mettre en réserve et brûler, ensuite, au fur et à mesure de ses besoins.

Lorsqu'on considère les relations étroites qui unissent en-

tre eux les trois métabolismes glucidique, lipidique et protidique (nous avons parlé uniquement des rapports entre le premier et le troisième, ces deux métabolismes nous intéressant plus directement, mais il existe aussi une pénétration réciproque de la physiologie des sucres et de celle des graisses), on ne peut comprendre l'acharnement avec lequel certains auteurs veulent que l'insuline agisse indépendamment sur chacun des métabolismes. Si les trois catégories d'aliments évoluaient dans l'organisme pour leur propre compte, comme en des compartiments étanches, la chose serait possible. Mais étant donnée l'intrication des échanges nutritifs intermédiaires, il semble que ce soit un non-sens de prétendre que l'insuline peut actionner un rouage de la machine, sans ébranler du même coup ceux qui lui sont engrenés.

Pour nous, l'insuline agit sur les hydrates de carbone, et les modifications provoquées dans leur métabolisme entraînent celles observées dans celui des protides.

II. — Mode d'action de l'insuline sur l'utilisation ou la mise en réserve des glucides.

Sans entrer dans le détail, nous allons examiner le mécanisme d'action de l'insuline sur les glucides, afin d'envisager, par la suite, comment elle agit sur le métabolisme azoté.

On admet généralement aujourd'hui que l'insuline accélère l'oxydation des hydrates de carbone. En effet, l'administration d'insuline, tant à l'organisme diabétique qu'à l'organisme normal, est suivie d'une augmentation du quotient respiratoire (Richardson [62] a relévé 18 mémoires aboutissant à cette conclusion).

Normalement, la quantité d'insuline que les îlots de Langerhans lancent dans la circulation, permet la combustion d'une partie des glucides de l'alimentation et la mise en réserve du superflu. Si l'on introduit un excès d'insuline dans l'organisme, celui-ci peut, lorsque la dose injectée est

supérieure à celle qui est nécessaire au catabolisme des glucides alimentaires, non seulement être mis dans l'impossibilité d'effectuer des réserves hydrocarbonées nouvelles, mais être même obligé de recourir aux réserves faites antérieurement.

L'insuline influe ainsi secondairement sur la formation hépatique ou musculaire du glycogène et peut, selon le cas, favoriser la glycogénèse, ou, au contraire, déclencher la glycogénolyse.

« Pour peu, dit M. Aubertin [4], que cette action catabolique ne soit pas disproportionnée aux quantités de glucose contenues dans les tissus, les vides, créés au sein de ces derniers par la disparition des substances métabolisées par l'insuline, seront toujours comblés par l'excès de sucre en présence; et, dans ces conditions, les réserves glycogéniques n'auront pas à intervenir. Bien plus, il est vraisemblable que la consommation de luxe, créée dans l'organisme aux dépens des hydrocarbonés, ne doit pas être sans limite et qu'une partie des métabolites libérés par l'insuline doit être polymérisée.

» Au contraire, si l'on fait intervenir des quantités considérables d'insuline, non couvertes par des quantités correspondantes de sucre, il va se créer dans les tissus une carence de glucose pour lutter contre laquelle les réserves glycogéniques seront employées. »

Nous avons vu précédemment que plusieurs auteurs ont observé que, suivant la dose injectée, l'insuline agissait sur la glycogénopexie ou, au contraire, sur la glycogénolyse.

Lorsqu'on injecte, comme dans nos expériences, tous les jours, à des animaux, des doses fortes d'insuline non couvertes par des quantités suffisantes de glucides, on détermine peu à peu l'épuisement de leurs réserves. Tout d'abord, le glycogène du foie est libéré et brûlé, puis le glycogène des muscles. Nos dosages nous ont montré, en effet, une baisse du glycogène musculaire aussi bien que du glycogène hépatique. Or, de nombreux auteurs ont prétendu que le glycogène des muscles n'est pas disponible et ne peut donner du

glucose; de son côté, Rathery [61] prétend que chez l'animal normal, l'insuline est sans action sur le glycogène musculaire. Mais ses expériences contradictoires et embrouillées ont bien peu de valeur devant celles qu'effectuèrent, avec combien plus de précision, Hoët [28 bis]. Hoët et Debois [17 bis], qui montrèrent que, à la condition d'employer des doses physiologiques d'insuline et des quantités suffisantes de glucose, l'insuline détermine régulièrement une glycogénopexie musculaire. Inversement, avec des doses d'insuline disproportionnées, le glycogène musculaire peut être mobilisé.

Cori [14] note également que le glycogène des muscles peut être converti en glycogène du foie par l'intermédiaire de l'acide lactique du sang et devenir ainsi disponible comme sucre du sang (le glucose ne pouvant être utilisé par l'organisme qu'après avoir passé par l'étape de glycogène du foie). On a alors le cycle fermé suivant : glycogène des muscles, acide lactique du sang, glycogène du foie, glucose du sang et glycogène des muscles.

Suivant l'état de nutrition de l'animal au moment où l'on a commencé la cure d'insuline, celle-ci étant administrée à doses non couvertes par des quantités suffisantes de glucides alimentaires, la diminution des réserves hydrocarbonées s'opère plus ou moins rapidement, mais elles ne semblent pas pouvoir baisser au-dessous d'un certain taux sans que l'organisme fasse appel à d'autres sources énergétiques, et c'est alors qu'il détruit ses protides tissulaires pour faire du glucose.

Dans les conditions où nous nous sommes placé pour étudier l'influence de l'insuline sur l'équilibre azoté, nous avons débarrassé nos animaux de leurs réserves hydrocarbonées, et, à partir de ce moment, nous avons mis en évidence l'action déséquilibrante de l'insuline sur le métabolisme azoté.

Voyons maintenant par quel mécanisme s'exerce cette action.

III. — Mécanisme d'action de l'insuline sur l'équilibre azoté.

Etant donné ce qui précède sur les inter-réactions possibles entre les métabolismes glucidique et protidique et l'influence des réserves glycogéniques à cet égard, on peut concevoir, de la façon suivante, le mécanisme d'action de l'insuline sur l'équilibre azoté.

Tout dépend du rapport existant entre la dose d'insuline administrée et la quantité de glucides de la ration alimentaire.

1° L'INSULINE EST COUVERTE PAR DES QUANTITÉS SUFFISANTES DE GLUCIDES ALIMENTAIRES.

L'excès d'insuline introduit dans l'organisme entraîne l'apparition d'un excès de métabolites glucidiques. Si la ration est suffisante, ceux-ci ne proviennent que de l'extérieur. Il y a gain pour l'organisme.

Les métabolites glucidiques peuvent être alors utilisés de plusieurs manières. Une certaine quantité est mise en réserve : il y a glycogénopexie. Une autre est employée pour les besoins énergétiques, et, comme il y a excès de combustible à cet égard, l'organisme peut épargner, par ailleurs, les éléments provenant des autres métabolismes, d'où une première économie des graisses et de l'azote. On sait, en effet, qu'une partie des protides ingérés est normalement transformée en glucides après désamination. Si les glucides alimentaires sont cependant suffisants pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme, cette transformation s'opère avec moins d'intensité, et une épargne des substances azotées se trouve ainsi réalisée.

Mais surtout l'excès des métabolites créés par l'insuline aboutit à la formation de graisses et de protides.

La formation de graisses à partir des glucides est un phénomène connu depuis longtemps, sinon expliqué dans son mécanisme. Liebig, Hoppe-Seyler, Soxhlet, ont montré com-

bien il est facile d'engraisser les animaux avec des régimes très riches en hydrates de carbone et très pauvres en graisses et en protéines. Lublin [48 bis], Schellong et Hufschmidt [63 bis], ont également trouvé que le quotient respiratoire de sujets non diabétiques s'élève et dépasse l'unité à la suite d'administration de glucose et d'insuline. L'observation clinique, d'ailleurs, et l'empirisme le plus élémentaire ont remarqué de tout temps qu'il n'y a pas d'engraisement possible sans de fortes rations en glucides et d'amaigrissement sans régimes pauvres en ces substances. Enfin, les cures d'engraisement par l'insuline montrent que cette hormone ne fait qu'accroître à cet égard l'action des rations riches en glucides.

La formation de protides à partir des glucides n'est pas moins prouvée. Tout ce que nous avons rapporté sur le rôle d'épargne qu'exerce l'association insuline-glucose sur l'équilibre azoté s'inscrit à l'appui de cette vérité. Le mécanisme de cette action est aisé à comprendre. La fixation d'azote est conditionnée par la combinaison des radicaux carbonés avec les radicaux azotés pour donner naissance à des acides aminés. Il y a donc rétention d'azote dans l'organisme. Il est évident, d'ailleurs, que cette fixation d'azote ne s'opère pas d'une manière illimitée, « car les substances azotées ne sont pas des aliments de réserve. On n'accumule pas de l'azote comme on accumule des graisses » (1). A cet égard, il faut établir une différence entre les sujets sains et les sujets en état de dénutrition. « Sans doute, il ressort des expériences de Krug, de Dapper, de Bornstein, de von Noorden, que l'on peut amener un organisme bien portant à s'enrichir en albumines pour peu qu'on lui fournisse une alimentation surabondante, surtout riche en aliments ternaires. Mais la fixation supplémentaire d'azote ne se fait qu'au prix d'une énorme fixation parallèle de graisses, et le bénéfice d'azote réalisé au cours d'une cure ainsi comprise semble se perdre assez vite

(1) E. Aubertin [3].

après la fin de celle-ci. Au contraire, un organisme en état de dénutrition azotée depuis longtemps fixe avec énergie le moindre surcroît d'albumine qui lui est fourni, « même en dépit de la faiblesse de l'apport total des calories » (Lambling). » (1).

2° L'INSULINE N'EST PAS COUVERTE PAR DES QUANTITÉS SUFFISANTES DE GLUCIDES ALIMENTAIRES.

L'action de l'insuline sur les glucides ne se limite pas pour cela. Les réserves glycogéniques sont mobilisées pour se joindre aux glucides alimentaires, dans l'espoir de faire face aux besoins nouveaux de l'organisme. Mais, les réserves glycogéniques ne semblent pas pouvoir baisser au-dessous d'un certain taux, surtout au niveau des muscles, sans que l'organisme fasse appel à d'autres sources. Les acides aminés d'origine tissulaire ou alimentaire sont alors désaminés et transformés en glucose. Tout se passe ici comme dans le jeûne; or, Cori [14] admet que dans cet état les acides aminés provenant du catabolisme des protides du corps sont une source de glycogène. L'excrétion d'azote augmente. Sans doute l'excrétion azotée peut-elle être limitée, dans une certaine mesure, par une sorte de récupération ultérieure des acides aminés à partir des métabolites glucidiques formés en grandes quantités par l'insuline. Mais, comme les combustions augmentent aussi parallèlement aux doses d'insuline, on conçoit que, en somme, il y ait une déperdition d'azote. Celle-ci sera naturellement d'autant plus grande, dans ces conditions, que la ration alimentaire sera elle-même plus faible en substances azotées, car l'organisme fait alors appel surtout à ses protides tissulaires. Il ne semble pas toutefois qu'on puisse, d'une manière indéfinie, parer à la dénutrition azotée créée par une dose forte d'insuline non couverte par des quantités suffisantes de glucides en augmentant considé-

* (1) E. Aubertin [3].

ablement la teneur du régime en protides, car la transformation de ceux-ci en éléments ternaires, qui s'effectue surtout dans le foie, exige aussi la combustion d'une certaine quantité de glucides.

On voit, en définitive, que l'action de l'insuline sur l'équilibre azoté varie suivant les doses de glucides dont dispose l'organisme qui y est soumis.

CONCLUSIONS

I. — Administrée à des animaux normaux en état d'équilibre azoté, l'insuline est susceptible de provoquer aussi bien une déperdition qu'une fixation d'azote, suivant les conditions d'expériences.

a) Lorsque l'organisme dispose de quantités de glucides (glucides alimentaires et glycogène tissulaire) suffisantes pour couvrir la consommation de luxe réalisée par une quantité déterminée d'insuline, sans abaisser ses réserves glycogéniques au-dessous d'un certain seuil, il y a fixation d'azote, cette fixation étant liée au rôle d'épargne bien connu qu'exercent les glucides dans la nutrition azotée.

b) Dans le cas contraire, il y a déperdition d'azote, due à la désintégration d'une certaine quantité de protides qui, après désamination, sont vraisemblablement transformés en glucides pour faire face aux métabolisations actionnées par l'insuline.

L'insuline, en définitive, n'agit pas directement sur l'équilibre azoté, mais seulement en fonction des sucres qu'elle métabolise.

II. — Toutes les expériences entreprises par différents auteurs pour étudier l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté, bien que divergentes en apparence, peuvent être interprétées de manière concordante si l'on tient compte de nos résultats.

III. — En clinique, aucune preuve ne peut être donnée en faveur d'une action directe de l'insuline sur chacun des trois

métabolismes. Cette hormone améliore les troubles du métabolisme azoté du diabétique, en améliorant le fonctionnement du métabolisme des glucides. Chez le sujet non diabétique, elle influe sur la dénutrition azotée, en réalisant une consommation de luxe des glucides.

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
P. MAURIAC.

VU ET, PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 23 novembre 1932.
Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBOUKREC (M.-O.). — Action comparée de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines et des graisses. Thèse Paris, 1924.
2. AUBERTIN (E.). — L'insuline; sa découverte; sa fabrication; ses propriétés physiologiques et son mode d'action. Doin, 1926.
3. — De quelques indications de l'emploi de l'insuline en dehors du diabète, tirées de l'action eutrophique de cette hormone. Congrès français de Médecine, XXI^e session, Liège, 1930.
4. — Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète. Les diabètes hépatiques. *Nutrition*, 1931, I, n° 1.
5. AUBERTIN (E.) et MOLLARET (J.). — Effet de l'insuline sur l'équilibre azoté chez le chien normal. *C. R. de la Société de biol.*, 1932, 111.
6. AZERAD (E.). — L'insuline dans le traitement de certaines affections médicales non diabétiques. *Ann. de méd.*, 1927, n° 5.
7. BAÑU, NÉGRESKO et HÉRESKO. — L'insuline dans les dystrophies des nourrissons. Soc. méd. des hôp. de Bucarest, 1924.
8. BARBOUR. — *Illinois med. journ.*, 1924.
9. BIZOKAMI. — Cité par E. AUBERTIN [3].
10. BRULL. — C. R. de la XXI^e Session du Congrès français de médecine. Liège, 1930.
11. CARASCO-FORMIGUERA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, 92, 813.
12. COLLAZO (J.-A.). — Insuline et métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone. *Arch. des mal. de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1925, 16, 532.

13. COLLAZO (J.-A.) et HANDEL. — Experimentelle Beiträge zur Insulinfrage. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1923, 1346.
14. CORI (C. F.). — Mammalian carbohydrate metabolism. *Physiological Reviews*, 1931, n° 2.
15. CORI (C. F.). et CORI (G. T.). — Glycogen formation in the liver from d. and l. lactic acid. *Journ. Biol. Chem.*, 1929, 81, 389.
16. COURTINE (B. E.). — Influence de l'insuline sur le métabolisme azoté. Son rôle dans l'engraissement et l'amaigrissement. Thèse Paris, 1928.
17. DANIELS et LUCK. — Effets de l'insuline sur les amino-acides du sang. *Journ. Biol. Chem.*, 1931, 91, 119.
- 17 bis. DEBOIS et HOËT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, 103, 943.
18. DUDLEY et MARRIAN. — The effect of insulin on the glycogen in the tissues of normal animals. *Biochem. Journ.*, 1923, 17, 435.
19. FALTA (W.). — Ueber Mastkuren mit Insulin und über insuläre Fettsucht. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1925, 38, 757.
20. FEISSLY (R.). — Traitement insulinique des états de dénutrition chez les sujets non diabétiques. *Presse médicale*, 1926, 13, 196.
21. FITZ, MURPHY et GRANT. — The effect of insulin on the metabolism of diabetes. *Journ. of metab. research.*, 1922, 2, 753.
- 21 bis. FLANDIN (Ch.). — Action de l'insuline sur l'azotémie et la cholestérinémie. *Bull. méd.*, 1926, 36.
22. FRANK, NOTHMAN et HARTMAN. — *Arch. für exper. pathol.*, 1927, 127, 35.
23. GELERA. — *Gazetta degli osped. e d. clin.*, 1924, 35, 817.
24. GOLDBLATT (M. W.). — Insulin and glycconeogenesis. *Bioch. Journ.*, 1929, 23, 243.
25. GOLDBLATT (M. W.) et ELLIS (R. W. B.). — The effect of insulin on growth, nitrogen excretion, and respiratory metab. *Bioch. Journ.*, 1931, 25, 221.

26. HAWLEY (E. E.) and MURLIN (J. R.). — *Amer. J. physiol.*, 1925, 75, 107.
27. HÉDON (L.). — La dépense de fond dans le diabète pancréatique expérimental d'après les échanges gazeux. Action de l'insuline sur cette dépense. *C. R. de l'Acad. des sciences*, déc. 1923.
28. HÉDON (L.). et HÉDON (E.). — Action de l'insuline sur le métabolisme basal du chien total^t dépancraté. *C. R. de l'Acad. des sciences*, mai 1924.
- 28 bis. HOËR. — Introduction physiologique à l'étude des indications thérapeutiques de l'insuline en dehors du diabète. Congrès français de médecine, XXI^e Session. Liège, 1930.
29. ICHOK (G.). — Insuline dans la cure de suralimentation chez les non-diabétiques. *Presse médicale*, 1926, 42, 663.
30. JANNEY et SHAPIRO (M. D.). — The role of ins. in protein metab. *Arch. of intern. med.*, 1926, 38, 96.
31. KERR et KRIKORIAN. — Action de l'insuline sur la distribution du N non protéinique dans le sang. *Journ. biol. chem.*, 1929, 81, 421.
32. KIECH et LUCK. — Action de l'insuline sur le métabolisme des protéines. *Journ. Biol. chem.*, 1928, 78, 257.
33. KLEIN (O.) et HOLZER (H.). — Insulinwirk. bei Leberkranker. *Klin. Wochenschr.*, 1927, 4.
34. KUDRJAWZEWA (A.). — Influence de l'insuline sur le métabolisme azoté. *Zeitschr. für die ges. exper. med.*, 1924, 44, 313.
35. LABBÉ (H.). — Action des extraits insuliniques sur la nutrition azotée. *Acad. de méd.*, juin 1924.
36. — Action de l'insuline dans l'amaigrissement et l'engraissement. *Bull. de la Soc. de thérap.*, 1926, 223.
37. LABBÉ (H.) et THÉODORESCO (B.). — Les injections d'insuline et la nutrition azotée. *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1925, 1438.
38. — Action de l'insuline sur le métabolisme azoté. *Presse Médicale*, 1925, 23, 375.

39. LABBÉ (M.). — Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et sur l'acidose. *Presse médicale*, 1924, 32, 341.
40. — Troubles du métabolisme azoté dans le diabète sucré. Correction par l'insuline. *Presse Médicale*, 1928, 36, 1637.
41. — C. R. du Congrès français de méd., Liège, 1930, Masson, édit.
42. LABBÉ (M.) et NEPVEUX (Fl.). — Insuffisance hépatique et dénutrition azotée. Action de l'insuline. *Arch. des mal. de la nutrition*, 1928, 679.
43. LABBÉ (M.), NEPVEUX (Fl.) et HIERNAUX (A.). — C. R. de l'Acad. des sciences, 1928, 186.
44. LABBÉ (M.), NEPVEUX (Fl.) et LAMBRU. — Traitement du diabète par l'insuline. *Presse médicale*, 1923.
45. LAMBLING. — Précis de biochimie, Masson, édit., 192.
46. LESNÉE et DREYFUS-SÉE. — L'insuline dans l'athrepsie. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1925, 28.
47. LÉVY (Max). — Les cures d'engraissement par l'insuline. *Arch. des mal. de la nutrition*, 1927, 309.
48. LUCK, MORRISSON et WILBUR. — Influence de l'insuline sur la teneur du sang en A. A. *J. Biol. chem.*, 1928, 77, 151.
- 48 bis. LUBLIN. — *Arch. für exper. Patholog. und Pharmak.*, 1925, 115, 1-4.
49. MAC LEOD (J. J. R.) et ALLAN (F. N.). — Tr. Roy. Soc. Canada, 1923, 18, 47.
- 49 bis. MARIE (A. C.). — Effets de l'insuline sur le taux de l'urée dans le sang. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929, 101, 443.
50. MARRIOT (W. Mc. H.). — *Journ. amer. med. Assoc.*, 1924, 83, 600.
51. MIGNOT. — *Journ. med. et chir. pratique*, 1928, 91, 859.
52. MILHORET et CHAMBERS. — Action de l'insuline sur le métabolisme des protéines. *Journ. bio. chem.*, 1928, 77, 595.
53. MORIN (J.) et BOUESSÉ (F.). — *Ann. de méd.*, octobre 1927.
54. MOUTIER. — Engraissement par l'insuline chez les enfants et chez les adultes. *Ann. de méd.*, 1927, 22, 616.

55. NASH. — *Journ. biol. chem.*, 1923, 58, 453.
56. — *Ibid.*, 1925, 66, 869.
57. NOBÉCOURT et LÉVY (Max). — L'insuline dans l'athrepsie. *Bull. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 1925, 6.
58. OLNSTEAD et KAHN. — *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 1923, 80.
- 58 bis. PAULESCO. — Cité par AUBERTIN [2].
59. PITTFIELD (R. L.). — Insuline in infantile inanition. *New-York med. Journ.*, 1923, 118, 217.
60. RAPPORT. — The interconversion of the major foodstuffs. *Physiol. Reviews*, 1930, 10, 349.
61. RATHERY. — Insuline et glycogène. *Ann. de physiol. et de physiochimie biol.*, 1930, 6, n° 1.
62. RICHARDSON. — Cité par CORI (Carl F.) [14].
63. ROI. — *Clin. péd.*, 1928, 10, 565.
- 63 bis. SCHELLONG et HUFSCHMIDT. — *Klin. Wochenschr.*, 1927, 40, 1889.
64. SOKLEY et ALLAN. — The relationship of phosphates to carbohydrate... *Bioch. Journ.*, 1924, 18, 1170.
- 64 bis. STAUB. — Insulin. darstellung, chimie, physiol. und Therap. Anwendung, Berlin, Julius Springer, 1925.
65. VILLA. — *Arch. di patol. e clin. med.*, 1923, 6.
66. WADA (H.). — Ueber die Beeinflussung des Harn quotienten durch insulin beim normalen Kaninchen. *Biochem. Ztschr.*, 1926, 171, 218.
67. WIDAL, ABRAMI, WEILL et LAUDAT. — Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. *Presse médicale*, 1924, 24, 253.
68. WIECHMANN (E.). — *Z. ges. exper. med.*, 1924, 44, 158.
69. WILDER et BOOTHBY. — Clinical observations on insulin. *J. of metab. research*, 1922, 2, 705.
70. WILSON (R. H.) et LEWIS (H. B.). — Formation of glycogen after oral administr. of amino acids to white rats. *Journ. Biol. chem.*, 1930, 85, 559.
71. WOLF. — *Presse médicale*, 1928, 12.

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER. — <i>Revue bibliographique, exposé de la question.</i>	17
I. Observations cliniques	17
A. Influence de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté dans le diabète grave	17
B. Influence de l'insuline sur les troubles du métabolisme azoté observés en dehors du diabète	22
II. Travaux expérimentaux	26
A. Influence de l'insuline sur l'équilibre azoté de l'animal dépancréaté	26
B. — Influence de l'insuline sur l'équilibre azoté du chien phloridziné	26
C. Influence de l'insuline sur le métabolisme azoté normal.	27
III. Conclusions	32
CHAPITRE II. — <i>Techniques</i>	35
CHAPITRE III. — <i>Protocole des expériences</i>	44
CHAPITRE IV. — <i>Analyse des résultats</i>	63
CHAPITRE V. — <i>Discussion des conclusions</i>	72
I. Etude critique des recherches expérimentales antérieures.	72
II. Etude critique des opinions cliniques des certains auteurs.	82
CHAPITRE VI. — <i>Etude du mécanisme d'action de l'insuline sur le métabolisme azoté.</i>	90
I. Rapport existant entre le métabolisme des glucides et celui des protides	91
1° Production de glucose à partir des protides	92
2° Production d'acides aminés à partir de glucose	94
II. Mode d'action de l'insuline sur l'utilisation ou la mise en réserve des glucides	96
III. Mécanisme d'action de l'insuline sur l'équilibre azoté.	99
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	105

